

THÈSES

PRÉSENTÉES
A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY

POUR OBTENIR LE
GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES PHYSIQUES

MICHEL AVARO
INGÉNIEUR E.N.S.C.S.
ATTACHÉ DE RECHERCHES AU C.N.R.S.

PREMIÈRE THÈSE
RÉACTIONS ACIDOCATALYSÉES D' α -DIAZOCÉTONES
STÉROIDES

DEUXIÈME THÈSE
Proposition donnée par la Faculté

Soutenues le 24 Février 1968, devant la Commission d'Examen :

M. R. GAY	Président.
M ^{me} M. CHARPENTIER-MORIZE .	} Examineurs.
M. J. LEVISALLES	

THÈSES

PRÉSENTÉES
À LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY

PAR
CH. DE MOULIER, DOCTEUR EN SCIENCES PHYSIQUES

THÈSE
PRÉSENTÉE
POUR OBTENIR LE GRADE



RECHERCHES SUR LES
PROPRIÉTÉS

DE LA
PROPRIÉTÉ

PAR M. DE MOULIER, DOCTEUR EN SCIENCES PHYSIQUES

LEIDEN, 1907

N° 544. — Stéréochimie.

XXVI (*). — Réactions acido-catalysées de diazocétones.

I. — Diazo-2 (5 α) cholestanone-3,

par Michel AVARO (**) et Jacques LEVISALLES.

(Laboratoire de chimie organique(***), Faculté des Sciences, 1, rue Grandville, 54-Nancy.)

(Manuscrit reçu le 6.2.69.)

L'action des acides sur le diazo-2 (5 α) cholestanone-3 **4** donne à côté des produits de substitution et d'élimination attendus, **5**, **6** et **7**, les cétones **7a** et **8** et l'acide **9**. L'acide **9**, qui est le produit cinétique de la réaction, est aussi le seul produit, outre **4**, de la désamination intramoléculaire de l'amino-2 α (5 α) cholestanone-2 **19a**. La cétone **8** à cycle A contracté, provient vraisemblablement de la protonation de la diazocétone **4** sur l'oxygène par l'intermédiaire du cation **15**. L'origine de la cétone **7a** de fragmentation peut être l'ion diazonium **16**.

Le travail, qui fait l'objet du présent mémoire, et des mémoires suivants, répondait à plusieurs objectifs :

1) Préparer des fluorocétones en traitant une α -diazocétone par l'acide fluorhydrique anhydre; cet objectif

correspondait à des préoccupations exprimées dans d'autres mémoires de la série (1);

(*) Stéréochimie XXV: (ref. 6). La référence 6 porte de façon erronée le titre Stéréochimie XXX au lieu de XXV.

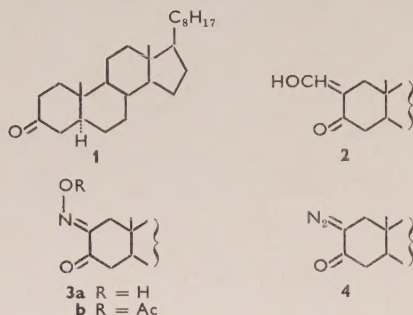
(**) Ce travail fait partie de la thèse de doctorat d'état de Michel AVARO (Nancy, 1968, n° 68-284).

(***) Equipe de recherche associée au CNRS.

2) Étudier la stéréochimie de la protonation d'une α -diazocétone et des étapes suivantes; cet objectif correspondait à des préoccupations exprimées dans les études antérieures de ce laboratoire sur la stéréochimie de l'halogénéation des énols (2-4);

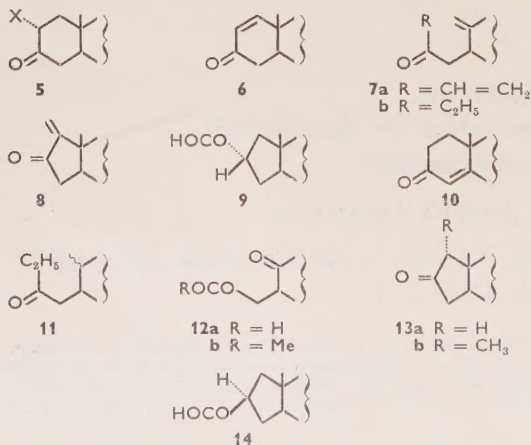
(3) Aborder, par le biais des ions diazonium, l'étude du comportement des « carbocations » liés directement à un groupe carbonyle, comportement qui faisait par ailleurs l'objet d'autres travaux dans le laboratoire (5-6).

L'intérêt de cette étude s'est d'ailleurs amplifié lorsque, d'une part, des études voisines ont été entreprises dans les séries bicycliques pontées, et d'autre part (7-9), il est devenu possible d'examiner en RMN les ions diazonium intermédiaires (10-11). Le présent mémoire examine les réactions de la diazo-2 (5 α) cholestanone-3 **4**, et a donné lieu à une communication préliminaire (12).



La synthèse de la diazo-2 (5 α) cholestanone-3 **4** peut être faite de deux façons à partir de la (5 α) cholestanone-3 **1**. On peut passer par l'intermédiaire du dérivé formylé en C-2 **2**, qui est ensuite traité par le tosylazide en présence de triéthylamine, selon la méthode de REGITZ (13-15). On peut aussi faire le dérivé oximiné **3a** (16) que l'on traite par la chloramine selon la méthode de FORSTER (17), comme l'ont fait simultanément et indépendamment CAVA, WEINTRAUB et GLAMKOVSKI (18). Dans le présent travail, cette dernière méthode a donné cependant un rendement (24 %) bien inférieur à la méthode de REGITZ (70 %).

On notera au passage que l'oximinocétone **3a** et son dérivé acétylé **3b** ont vraisemblablement la configuration *anti* indiquée, car on observe dans les spectres UV l'effet bathochrome attendu pour cette configuration, par adjonction d'une goutte d'alcali (18-20), et dans les spectres, on observe l'effet hypochrome attendu quand on passe de **3a** à **3b** (21) (cf. partie expérimentale).



Traitements acides de la diazo cholestanone 4.

Les résultats des divers traitements acides de la diazo-cholestanone **4** sont rassemblés dans le tableau I. Avant de les commenter, il convient d'apporter les preuves de structures des produits encore inconnus. Les produits **5**

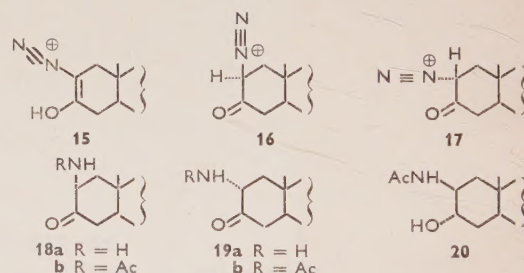
(X = Br, Cl, F) (22-26), **6** (27), **9** (18, 28, 29, 30) et **10** (31) avaient déjà été décrits.

La formule de la cétone **5** (X = ArSO₂ — O) résulte de ses propriétés spectroscopiques (tableau II) et de sa conversion en cétone conjuguée **6** sous l'influence du chlorure de lithium dans le diméthylformamide (32) (*).

La structure de la diénone **7a** découle de ses propriétés spectroscopiques (tableau II), qui sont en excellent accord avec une cétone du type CH₂ = CH — CO — R (33), d'une part, et en accord avec la présence d'un groupement R₂C = CH₂ d'autre part. Les réactions suivantes confirment la structure avancée. Par hydrogénation ménagée, la double liaison conjuguée est réduite, avec formation de **7b**, dont les propriétés spectroscopiques confirment la structure. Une hydrogénation plus énergique réduit la deuxième double liaison, pour donner une huile, qui est constituée vraisemblablement des deux épimères en C-10 de la structure **11**. Par ailleurs, l'ozonolyse de **7a** donne un céto-acide **12a**, estérifiable par le diazométhane en ester **12b**, dont les propriétés spectroscopiques sont en accord avec les structures proposées (voir partie expérimentale). Les considérations mécanistiques présentées à la fin de ce mémoire, achèvent d'établir la structure **7a**.

La structure de la méthylène-cétone **8** découle de ses propriétés spectroscopiques (tableau II) ainsi que de celles de son produit d'hydrogénation **13b**, dont la synthèse a pu être faite à partir de la (5 α) cholestanone-3, par l'intermédiaire de la A-nor (5 α) cholestanone-2 **13a** (34-35). On a admis la stéréochimie **1 α** du méthyle de la cétone **13b**, car sa synthèse à partir de **13a** est faite dans des conditions équilibrantes (CH₃I, (CH₃)₃COK) telles que l'on attend l'épimère la plus stable, dans lequel le groupe méthyle en C-1 est probablement *quasi axial* (pour éviter l'interaction avec le méthylène C-11 et le méthyle C-19).

Il convient enfin de noter que l'acide **9**, qui est plus stable que son épimère **14** (18), est bien le produit cinétique de la réaction. En effet, l'acide épimère **14**, mis dans les conditions de formation de **9**, reste inchangé.



Synthèse et désamination nitreuse d'aminocétones.

On peut s'attendre à ce que les produits obtenus par le traitement acide de la diazocétone **4** proviennent des produits de protonation de cette diazocétone, c'est-à-dire **15**, **16** et **17**. Les ions diazonium **16** et **17** devraient eux-mêmes être facilement accessibles à partir des aminocétones correspondantes **18a** et **19a**. L'aminocétone **19a** est d'un accès facile, par réduction de l'oximinocétone **3a** (18) par le zinc dans l'acide acétique (36) ou par l'hydrogène en présence de palladium (37). Cette aminocétone est caractérisée par son chlorhydrate et son dérivé acétylé **19b**.

(*) L'acide utilisé est l'acide *p*-cyclohexylbenzènesulfonique. Le rapporteur s'est étonné de l'emploi d'un acide aussi peu courant. Une première raison de l'emploi de cet acide est sa bonne solubilité dans le benzène et la facilité de l'obtenir sec (ce qui n'est pas le cas avec l'acide *p*-toluènesulfonique).

Une deuxième raison est que cet acide était disponible dans le laboratoire.

TABLEAU I

Rendements en produits de réaction lors du traitement acide de la diazocétone 4.

Conditions	T °C	5	6	7a	8	9	10
HBr ou HCl, Et ₂ O	0	X = Br ou Cl 45 %	25 %	10 %			
ArSO ₃ H, C ₆ H ₆	20	X = OSO ₂ Ar 25 %	15 %	35 %		traces	
HF, CH ₂ Cl ₂	— 40	X = F 30 %			15 %	25 %	
		X = Cl 35 %					
HF, KF, CH ₂ Cl ₂	— 40	X = F 50 %			15 %		
HF, BF ₃	— 40	X = F 50 %	35 %				15 %

TABLEAU II

Caractéristiques spectroscopiques des cétones 5, 7, 8 et de leurs dérivés (*).

Formule	IR	UV		DC		RMN
		λ _{max} (nm)	(ε _{max})	λ _{max} (nm)	(Δε _{max})	
5 X = ArSO ₃ ...	1 740 1 600	226 210	(14 400) (21 600)	300	(+ 1,14)	1 H à 4,95 (J ₁ = 13; J ₂ = 5)
7a.....	3 090 3 010 1 710 1 640 1 620 880	215	(9 400)			3 H : système ABC vers 6 1 H à 4,57; Γ = 2,5 Hz 1 H à 4,23; Γ = 2,5 Hz
8.....	1 735 1 640 1 415 930	225	(16 800)	348	(+ 3,68)	1 H à 5,25; Γ = 3,5 Hz 1 H à 5,70; Γ = 3,5 Hz
11.....	1 715			285	(+ 0,17)	1 H à 2,20 (q; J = 7 Hz)

(*) Solvants : IR et RMN : CCl₄; UV : cyclohexane; DC : dioxanne.
En RMN : déplacements chimiques en millièmes par rapport au TMS; q = quadruplet; Γ = largeur à mi-hauteur.

La synthèse de l'aminocétone 18a n'a pu être réalisée, bien qu'il ait été possible de préparer son dérivé acétylé 18b. Le dérivé acétylé a été préparé par la méthode de HASSNER (38, 39) à partir du cholestène-2; cette méthode permet l'obtention de l'amido-alcool 20, qui peut être oxydé en amidocétone 18b. La non-identité de 18b et de 19b, ainsi que les caractéristiques spectroscopiques de 19b (voir partie expérimentale), permettent d'établir sans ambiguïté la stéréochimie de l'aminocétone 19b, et par conséquent celle de l'aminocétone 19a.

La désamination nitreuse de l'amine 19a donne un seul produit, l'acide 9, lorsque la réaction est conduite dans des conditions « aprotiques ». Si la réaction est conduite en présence de donneurs de protons, on obtient en outre un peu de diazocétone 4, qui provient évidemment de la déprotonation de l'ion diazonium 17.



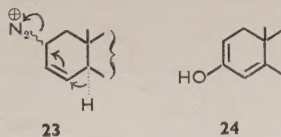
Discussion.

L'examen de la formule 21 montre clairement que la formation de l'acide 9 (et non de son épimère) s'explique simplement, en admettant la migration dans l'ion diazonium 17 du chaînon de cycle C-4; C-3, antipériplanaire par rapport à la liaison C-2; N₂⁺, avec un cycle A ayant adopté la conformation *chaise*. La formation de 9 se fait dans des conditions analogues à partir de la diazocétone 4 et de l'aminocétone 19a, c'est-à-dire dans le benzène, à température ordinaire. Il est donc légitime de penser que l'acide 9, formé à partir de la diazocétone 4, provient de l'ion diazonium 17, qui résulte d'une protonation de la diazocétone par la face β, plus encombrée.

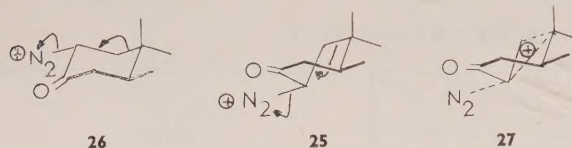
L'ion diazonium 17 devrait donc être moins favorisé cinétiquement à basse température que l'ion 16. On n'observe effectivement l'acide 9, qui en dérive, qu'à température relativement élevée (20 °C), tandis qu'à température plus basse, il ne se forme pas d'acide. En revanche, à basse température on observe en RMN (11) l'ion 16, dont le proton en C-2 commence à s'échanger rapidement avec le milieu, très bon donneur de protons (FSO₃H — SO₂), vers — 30 °C.

La formule 22 montre également que la formation des produits de substitution 5 et de l'énone 6 est aisément

expliquée par substitution SN_2 sur l'ion **16** pour **5** (*), par élimination E — 2 *trans* pour **6** (ce point sera démontré plus rigoureusement dans une autre série (mémoire suivant)).

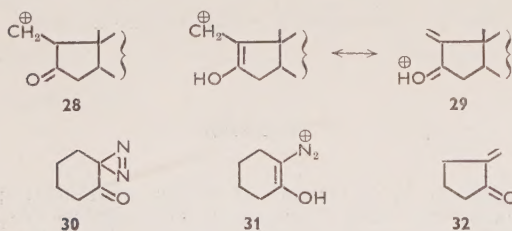


L'énone **6** ne se transforme pas en énone **10**, lorsqu'on la met en présence du mélange HF — $BF_3 \cdot H$. Il est probable que l'énone **10** se forme à partir du tautomère énolique de l'ion **16**, comme cela est indiqué sur la formule **23** (**): le milieu très acide doit accélérer la tautométrie céto-énolique. L'énol obtenu, **24**, est celui de la cholesténone **10**.



La diénone de fragmentation **7a** pourrait provenir des ions **16** ou **17**, selon les formules **25** et **26** (cf. 7). La formule **26** paraît hors de cause en raison de la désamination nitreuse de l'aminocétone **19a**, qui ne fournit pas de **7a**. La possibilité représentée par la formule **25** n'est pas exclue, mais est improbable et sera discutée avec les résultats d'une autre série (mémoire suivant).

Enfin, la méthylène cétone **8** pourrait aussi provenir des ions **16** ou **17**. L'ion **17** est exclu pour les mêmes raisons que précédemment. L'ion **16** pourrait se transformer à travers l'état de transition **27** en ion **28**, dont la déprotonation donnerait la cétone **8**. Il convient toutefois de remarquer qu'un tel ion **28** comporte un centre positif sur un carbone primaire, ce qui est peu favorable au point de vue thermodynamique, et que par ailleurs l'état de transition **27** renferme un cycle A en conformation bateau ce qui n'est probablement défavorable au point de vue cinétique.



Aussi semble-t-il préférable d'admettre que la méthylène cétone **8** se forme à partir de l'ion **15**, qui résulte de la protonation de la diazocétone **4** sur l'oxygène. L'ion final **29**, dont le déprotonation donne **8**, est mésomère, ce qui est certainement assez favorable au point de vue thermodynamique. Par ailleurs, l'examen de modèle montre que le réarrangement de l'ion **15** permet un recouvrement partiel de l'orbitale vacante, qui naît en C-1 avec le système π du groupement $C = C - OH$, ce qui est probablement favorable du point de vue cinétique.

(*) La formation de chlorocétone **5** ($X = Cl$) lors de la réaction de l'acide fluorhydrique est surprenante. Bien que le chlorure de méthylène ait été à dessein distillé sur carbonate de potassium immédiatement avant usage pour en éliminer l'acide chlorhydrique éventuellement présent, la formation de chlorocétone **5** ($X = Cl$) persiste. Peut-être y a-t-il solvolysé partielle du chlorure de méthylène en présence de l'acide fluorhydrique.

(**) On sait que la (5 α) cholestanone-3 **1** peut s'énoliser partiellement vers C-4 (35).

Enfin, un ion analogue à **15** a été proposé par SCHMITZ (40, 41) pour rendre compte de la formation acidocatalysée de méthylénecyclanones à partir de céto-azirines spiraniques (**30** $\rightarrow$ **31** $\rightarrow$ **32**).

Si l'on excepte donc le cas de la diénone de fragmentation **7a** tous les produits résultant de la protonation de la diazocétone **4** s'expliquent simplement. Une discussion plus approfondie du problème, et une comparaison avec les autres résultats de la littérature seront présentées dans le mémoire suivant.

Ce travail a été rendu possible grâce à une allocation du CNRS à l'un des auteurs (M.A.). Les auteurs tiennent à exprimer leurs remerciements au Dr J. SOMMER (Strasbourg) pour des discussions fructueuses, à M. B. REIBEL (Nancy) pour la préparation de produits de départ, à M^{lles} M. MUNIER et A. HENRY et à MM. B. STRICHER (Strasbourg), P. GRANGER et D. CANET (Nancy) pour leur collaboration aux mesures spectroscopiques.

PARTIE EXPÉRIMENTALE.

Les indications générales sur la méthode usuelle d'isolement et la présentation des caractéristiques physiques sont données dans la référence (6).

Les microanalyses ont été effectuées par le Service Central de Microanalyse du CNRS.

Hydroxyméthylène-2 (5 α)-cholestanone-3 **2**.

A une solution de (5 α)-cholestanone-3 **1** (5,0 g) dans du benzène anhydre (50 ml), on ajoute du formiate d'éthyle (5,0 ml) distillé sur carbonate de potassium. Sous azote sec et en agitant, on ajoute de l'hydruure de sodium en suspension dans le benzène anhydre. Après 8 h, on décompose l'hydruure de sodium en excès par un mélange méthanol-éther (5-25). Le sel de sodium est filtré, lavé au benzène, puis à l'éther et séché sous vide à température ordinaire. Après broyage dans un mortier, on obtient une poudre jaune (5,5 g).

On libère l'énol en mélangeant le sel de sodium avec de l'éther (90 ml) et HCl 2 N (40 ml) et en agitant jusqu'à dissolution complète. La phase aqueuse est décantée. La phase étherée est traitée de la façon habituelle et évaporée *sous vide* à température ordinaire. On obtient l'hydroxyméthylène-2 (5 α) cholestanone-3 **2** brute (5,10 g) utilisée sans purification ultérieure.

F = 180-182 °C; $[\alpha]_D = +52^\circ$; ($c = 0,40$).

[Litt. (42): F = 180-181°].

UV (méthanol):

$\lambda_{max} = 286$, ($\epsilon = 14\,900$); $\lambda_{max} = 202$, ($\epsilon = 18\,200$).

Oximino 2-(5 α) cholestanone-3 **3a**.

Elle est préparée selon SHEEHAN et ERMAN (16) et est recristallisée dans le THF.

F = 268-270 °C; $[\alpha]_D = +71^\circ$; ($c = 0,34$).

[Litt. (18): F = 268-270 °C].

IR (KBr) bandes à 3 144, 1 718 et 1 618.

UV (dioxanne): $\lambda_{max} = 235$, ($\epsilon = 8\,200$); après addition d NaOH (une goutte) $\lambda_{max} = 310$, ($\epsilon = 16\,000$).

DC ($c = 0,10$): 0 (420); + 0,69 (336-348) maximum ($\Gamma = 32$) 0 (300).

Acétate **3b**.

On le prépare par action de l'anhydride acétique dans la pyridine (2 h à température ordinaire) et on recristallise dans le méthanol.

F = 160 °C (décomposition); $[\alpha]_D = 52^\circ$; ($c = 0,36$).

UV: $\lambda_{max} = 233$, ($\epsilon = 6\,600$).

IR: bandes à 1 790, 1 722, 1 600, 1 200, 1 180, 830.

RMN: 3 H à 2,28 (singulet); 2 H à 2,1 (massif mal résolu).

DC ($c = 0,11$): 0 (450); + 0,38 (324-344) maximum ($\Gamma = 6$) 0 (296).

Oxime.

A une solution de la cétone **3a** (200 mg) dans de la pyridine (5 ml), on ajoute du chlorhydrate d'hydroxylamine (250 mg)

Après 24 h à température ordinaire, on verse dans l'eau (250 ml), on filtre et le produit rose obtenu est recristallisé dans le méthanol à froid.

F = 238-240 °C.

Analyse $C_{27}H_{46}O_2N_2$: Calc. %: C 75,30 H 10,77 N 6,51
Tr. : 75,89 10,88 6,60.

Diazo-2 (5 α) cholestanone-3 4.

1) A une suspension d'oximinocétone 3a (1,05 g) dans un mélange de tétrahydrofurane (10 ml), d'hydroxyde de sodium 5 N (20 ml), d'ammoniaque (30 ml) et d'éther (300 ml), refroidi entre 3 et 5 °C, on ajoute en agitant 12 portions d'une solution commerciale d'hypochlorite sodium (10 ml) à intervalles de 10 mn. La solution est agitée durant 4 h, puis traitée de façon habituelle. L'huile jaune qui en résulte est fractionnée par CCM préparative. On sépare une huile que l'on recristallise dans un mélange éther-éthanol-eau à froid. On obtient des aiguilles jaunes de diazo-2-(5 α) cholestanone-3 4 (0,45 g; 43 %).

F = 105-107 °C (décomposition); $[\alpha]_D^{20} = +79^\circ$, ($c = 0,55$) [Litt. (18): F = 102-104 °C; $[\alpha]_D^{20} = +35^\circ$].

Analyse $C_{27}H_{44}ON_2$: Calc. %: C 78,58 H 10,75 N 6,79
Tr. : 78,66 10,92 6,65.

UV: $\lambda_{max} = 258$, ($\epsilon = 8\ 100$).

IR: bandes à 2 085, 1 635, 1 335 et 1 300.

RMN: 2 H à 2,49 (singulet large; $\Gamma = 3$ Hz).

DC ($c = 0,19$): 0 (402); -0,29 (347) minimum ($\Gamma = 54$); 0 (320).

2) A une solution d'hydroxyméthylène-2 cholestanone-3 2 (415 mg) et de tosylazide (125 mg) (43) dans l'éther (10 ml) à 10°, on ajoute de la diéthylamine (73 mg). Le mélange est agité à température ordinaire pendant 2 h. Après isolement de la manière habituelle, on obtient une huile qui est fractionnée par CCM préparative. On obtient ainsi la diazo-2 (5 α) cholestanone-3 4 (340 mg, 70 %). Les caractéristiques spectrales et physiques sont identiques à la diazocétone obtenue par réaction à la chloramine.

Réarrangement acidocatalysé de la diazo-2-(5 α) cholestanone-3 4.

I. — Par les hydracides halogénés.

Le processus général du réarrangement par les hydracides halogénés est le suivant:

la diazocétone 4 (1 g) est dissoute dans l'éther (30 ml) à 0 °C et décomposée par l'hydracide halogéné (0,2 ml) en solution aqueuse concentrée. Après la fin du dégagement d'azote, on lave le produit brut avec du bicarbonate de sodium et on extrait de la manière habituelle et chromatographie sur gel de silice de l'huile jaune obtenue. Avec HBr on obtient ainsi:

la bromo-2 α (5 α) cholestanone-3 5 (X = Br): 500 mg, la (5 α) cholestène-1 one-3 6: 232 mg, et la seco-1 (10) (5 α) cholestadiène-1, 10 (19) one-3 7a: 95 mg.

Avec HCl on obtient:

la chloro-2 α (5 α) cholestanone-3 5 (X = Cl): 460 mg, l'énone 6: 230 mg, et la diénone 7a: 95 mg.

II. — Par l'acide paracyclohexylbenzènesulfonique.

Le mode de réarrangement est le suivant: la diazocétone 4 (413 mg) est dissoute dans du benzène anhydre (10 ml). On ajoute peu à peu une suspension d'acide paracyclohexylbenzènesulfonique (100 mg) dans le benzène anhydre (20 ml). Après dégagement d'azote, on extrait de la manière habituelle en prenant soin de séparer phase acide et phase neutre.

La chromatographie sur silice de l'huile jaune obtenue donne:

la diénone 7a: 130 mg,
la paracyclohexylbenzylsulfonoxo-2 α (5 α) cholestanone-3 5 (X = OSO₂Ar): 157 mg,
l'énone 6: 57 mg,
le carboxy-2 α A-nor (5 α) cholestane 9: 100 mg.

III. — Réarrangement par l'acide fluorhydrique.

1) En présence de fluorures alcalins dans le chlorure de méthylène.

Dans un réacteur à fluoration, on condense l'acide fluorhydrique (20 g) dans du chlorure de méthylène anhydre (50 ml) préa-

lablement traité: par CO₃HNa pour détruire l'acide chlorhydrique éventuellement contenu, puis distillé sur CO₃Na₂.

On verse ensuite une solution de diazocétone 4 (1,6 g) dans du chlorure de méthylène anhydre (10 ml). On ajoute enfin un excès de fluorure alcalin (10 g) et on maintient le tout à -40 °C pendant 3 h, puis on neutralise à 0 °C en versant avec précaution dans un mélange glace-NaHCO₃. Après neutralisation de la manière habituelle, on récupère le produit brut (1,5 g) ne renfermant pas de diazocétone. On sépare par chromatographie

— la fluoro-2 α (5 α) cholestanone-3 5 (X = F): 480 mg;
— la chloro-2 α (5 α) cholestanone-3 5 (X = Cl): 590 mg;
— et la méthylène-2 A-nor (5 α) cholestanone-3 8: 300 mg.

2) En présence de fluorures alcalins dans l'éther anhydre.

La manipulation est conduite de la même manière que précédemment. Après une nuit à 0 °C, on sépare, à partir de diazocétone 4 (413 mg):

— la fluoro-2 α (5 α) cholestanone-3 5 (X = F): 200 mg;
— la méthylène-2 A-nor (5 α) cholestanone-3 8: 58 mg.

3) En présence d'éthérate de trifluorure de bore.

On condense de l'acide fluorhydrique (10 g) dans l'éther anhydre (50 ml) à 0 °C et on ajoute successivement la diazocétone 4 (826 mg), puis goutte à goutte de l'éthérate de trifluorure de bore (4 g) redistillé. On maintient la température à 0 °C pendant 4 h, puis on neutralise lentement la solution dans un mélange glace-NaHCO₃. L'extraction de manière habituelle donne un produit brut (800 mg) que l'on chromatographie; on obtient ainsi:

— la fluoro-2 α (5 α) cholestanone-3 5 (X = F): 400 mg;
— l'énone-6: 270 mg;
— et l'énone 10: 110 mg.

Fluoro-2 α (5 α) cholestanone-3 5 (X = F).

Elle est recristallisée dans l'hexane.

F = 171-173 °C; $[\alpha]_D^{20} = +60^\circ$; ($c = 0,10$).

[Litt. (26): F = 170-173 °C].

IR: 1 745.

UV: $\lambda_{max} = 293$ ($\epsilon = 19$).

Chloro-2 α (5 α) cholestanone-3 5 (X = Cl).

Elle est recristallisée du mélange éther-éthanol F = 184-186 °C; $[\alpha]_D^{20} = +55^\circ$ ($c = 0,32$).

[Litt. (25): F = 185-186 °C; $[\alpha]_D^{20} = +55^\circ$].

IR: 1 745.

Bromo-2 α (5 α) cholestanone-3 5 (X = Br).

Elle est recristallisée dans l'éthanol.

F = 166-168 °C, [Litt. (22): F = 168-169 °C].

IR: 1 735.

Paracyclohexylbenzènesulfonyloxy-2 α (5 α) cholestanone-3 5 (X = OSO₂Ar).

Elle est recristallisée dans le mélange éther-éthanol. F = 131-133 °C; $[\alpha]_D^{20} = +23^\circ$, ($c = 0,3$).

Analyse $C_{39}H_{61}O_4S$: Calc. %: C 73,88 H 9,60
Tr. : 73,49 9,40.

RMN: système A₂B₃ à 7,5.

DC ($c = 0,11$): 0 (322); + 1,14 (300) maximum ($\Gamma = 34$); + 1,06 ((289-292); + 0,36 (270) fin de courbe.

La cétone 5 (X = OSO₂Ar), (100 mg), est dissoute dans du diméthylformamide (10 ml) et chauffée à reflux avec du chlorure de lithium anhydre (100 mg) durant 24 h, puis traitée de la façon habituelle. On obtient la (5 α) cholestène-1 one-3, (85 mg), identifiée par son point de fusion et son spectre IR.

(5 α) cholestène-1 one-3 6.

Elle est recristallisée dans l'éthanol.

F = 102-104 °C; $[\alpha]_D^{20} = +53^\circ$; ($c = 0,36$).

[Litt. (43): F = 102-104 °C; $[\alpha]_D^{20} = +60^\circ$].

En mélange avec un échantillon authentique, F = 102-104 °C.

UV: $\lambda_{max} = 229$; ($\epsilon = 8\ 900$).

IR: 3 030, 1 690 et 1 640.

Seco-1 (10) (5 α) cholestadiène-1,10 (19) one-3 7a.

Huile incolore se polymérisant, si l'on essaie de la recrystalliser dans des solvants du type éthanol, méthanol, pour donner une gomme blanche.

Analyse $C_{27}H_{44}O$: Calc. %: C 84,39 H 11,53
Tr. : 83,93 11,44.

Seco-1 (10) (5 α) cholestène-10 (19) one-3 7b.

L'hydrogénation ménagée de la diénone **7a** (100 mg) dans l'acétate d'éthyle (20 ml) en présence de palladium sur charbon (10 mg) a permis d'observer l'hydrogénation rapide (15 mn) de la double liaison conjuguée pour donner la cétone **7b** caractérisée par son spectre:

IR: 3 090, 1 715 et 1 635.

Seco-1 (10) (5 α) cholestanone-3 11.

La cétone **7a** (100 mg) est hydrogénée en présence de palladium sur charbon (10 mg) durant 24 h. On obtient, après filtration du catalyseur, une huile incolore.

Analyse $C_{27}H_{48}O$: Calc. %: C 83,43 H 12,45
Tr. : 83,29 12,18.

DC: ($c = 0,05$): 0 (350); + 0,17 (276-294) maximum ($\Gamma = 30$); (0) 260.

Carboxyméthyl-5 β 19-nor A-des cholestanone-10 12a.

On ozonise à -40°C une solution de la cétone **7a** (100 mg) et de pyridine redistillée (0,5 ml) dans le chlorure de méthylène (25 ml). Après 1 h, on réchauffe à température ordinaire, on ajoute de l'eau (2 ml) et on laisse 30 mn au bain-marie. L'extraction de la manière habituelle donne l'acide **12a**.

IR: 3 300, 1 750 et 1 710.

L'estérification par le diazométhane donne l'ester méthylique **12b**.

IR: 1 740 et 1 715.

Méthylène-1 A-nor (5 α) cholestanone-2 8.

Elle est recrystallisée dans l'éthanol.

F = 105-107 $^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D = +209^\circ$; ($c = 0,57$).

Analyse $C_{27}H_{44}O$: Calc. %: C 84,31 H 11,53
Tr. : 84,24 11,63.

DC: ($c = 0,10$): 0 (400); + 3,68 (348) maximum ($\Gamma = 47$); 0 (280);

Méthyl-1 α A-nor (5 α) cholestanone-2 13b.

1) La cétone **8** (100 mg) est dissoute dans l'acétate d'éthyle (20 ml) et hydrogénée en présence de palladium sur charbon (10 mg) pendant 2 h. Après isolement de la manière habituelle, on obtient la cétone **13a** (98 mg) que l'on chromatographie sur silice et recrystallise dans l'éthanol.

F = 86-88 $^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D = +130^\circ$; ($c = 0,14$).

Analyse $C_{27}H_{46}O$: Calc. %: C 83,67 H 11,99
Tr. : 83,89 11,85.

IR: 1 742 et 1 415.

RMN: 3 H à 1,03 (doublet; J = 5 Hz).

DC ($c = 0,09$): 0 (330); + 3,15 (315) ep.; + 5,47 (306) maxi ($\Gamma/2 = 14$); 5,12 (302) mini; 5,41 (297) maxi ($\Gamma/2 = 17$); 0,32 (260) fin de courbe.

2) On prépare la A-nor (5 α) cholestanone-2 **13a** selon NACE et INABA (34, 35).

F = 102-105 $^\circ\text{C}$.

A une solution de la cétone **13a** (300 mg) dans le benzène anhydre (10 ml), on ajoute une solution 2,5 N de tertioamylate de sodium

dans le benzène (20 ml), et on chauffe à reflux pendant 2 h. On refroidit le mélange, on ajoute l'iodure de méthyle (10 ml) et chauffe à reflux 4 h. Le fractionnement du mélange brut, après addition de glace, se fait de la façon habituelle. On sépare par CCM préparative répétée. La cétone **13b** (100 mg), recrystallisée dans l'éthanol, est identifiée par son point de fusion, F = 86-88 $^\circ\text{C}$, son point de fusion de mélange, F = 86-88 $^\circ\text{C}$, son pouvoir rotatoire, $[\alpha]_D = +130^\circ$, ($c = 0,12$), et son spectre IR.

Acide A-nor (5 α) cholestane carboxylique-2 α 9.

Il est recrystallisé dans le mélange éther-éthanol. F = 173,5-173,5 $^\circ\text{C}$.

[Litt. (18): F = 173,5-175,5 $^\circ\text{C}$].

IR: 3 300, 1 700 et 1 705.

Ester méthylique A-nor (5 α) cholestane.

L'estérification de l'acide **9** par le diazométhane donne l'ester méthylique, qui est recrystallisé dans l'éthanol.

F = 96-97 $^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D = +31^\circ$; ($c = 0,32$).

[Litt. (28): 97,5-98 $^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D = +29^\circ$].

IR: bandes à 1 735.

RMN: 3 H à 3,43 (singulet).

Acide A-nor (5 α) cholestane carboxylique-2 β 14.

Il est préparé par photolyse de la diazocétone **4** dans le mélange eau-THF.

F = 195-196 $^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D = +12,8^\circ$ ($c = 0,30$).

[Litt. (18): F = 195-196 $^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D = +13^\circ$].

IR: 2 635, 1 750 et 1 705.

A une solution de l'acide **14** (200 mg) dans le benzène anhydre (10 ml), on ajoute de l'acide *p*-toluènesulfonique et agite pendant 24 h. Après isolement de la façon habituelle, on recrystallise l'huile obtenue du mélange éther-acétone et obtient l'acide **14** (195 mg) identifié par son point de fusion, F = 195-196 $^\circ\text{C}$, son point de fusion de mélange, F = 195-196 $^\circ\text{C}$, son spectre IR et son pouvoir rotatoire, $[\alpha]_D = +13^\circ$, de mélange, F = 195-196 $^\circ\text{C}$, son spectre IR et son pouvoir rotatoire, $[\alpha]_D = +13^\circ$, ($c = 0,50$).

Ester méthylique.

Il est préparé par traitement de l'acide **14** par le diazométhane.

F = 102-103 $^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D = +7,6^\circ$; ($c = 0,48$).

[Litt. (18): F = 102-103 $^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D = +8^\circ$].

IR: 1 735.

RMN: 3 H à 3,43 (singulet).

Cet ester (100 mg) est chauffé à reflux pendant 18 h avec une solution d'hydroxyde de potassium dans le mélange méthanol (80 ml) — benzène (20 ml). Après évaporation du solvant, le mélange est traité de la façon habituelle et fournit une huile que l'on recrystallise dans le mélange acétone-éther. On obtient ainsi l'acide **9**, caractérisé par son point de fusion F = 173,5-174,5 $^\circ\text{C}$, son point de fusion de mélange, F = 173-174 $^\circ\text{C}$ et son spectre IR.

Chlorhydrate d'amino-2 α (5 α) cholestanone-3 19a.

1) L'oximinocétone **3a** (1 g) est mise en suspension dans un mélange de chloroforme (10 ml), d'eau (40 ml) et d'acide acétique (20 ml). On ajoute du zinc en poudre (2 g). Après 30 mn, on filtre et on neutralise par une solution 4 N d'hydroxyde de sodium (200 ml). On extrait rapidement à l'éther et sèche l'extrait deux fois sur l'hydroxyde de potassium.

L'extrait est traité par le gaz chlorhydrique sec, qui précipite le chlorhydrate de l'aminocétone **19a**. On filtre et sèche à température ordinaire, et recrystallise dans un mélange éther anhydre-méthanol anhydre.

F = 300 $^\circ\text{C}$ (déc.); $[\alpha]_D = +70^\circ$; ($c = 0,34$).

IR (CHCl₃): 3 400 et 1 726.

(KBr): 1 730.

2) A une solution de **3a** (1,1 g), dans le méthanol anhydre (20 ml), on ajoute du méthanol anhydre (5 ml) contenant l'acide chlorhydrique sec (180 mg), et hydrogène en présence de palladium sur charbon (100 mg) pendant 1 h. Après filtration du catalyseur, on évapore à froid la solution de méthanol. On sèche à température ordinaire. Après lavage à l'éther anhydre et séchage à froid, on obtient le chlorhydrate de l'aminocétone **19a** (700 mg) que l'on recrystallise dans un mélange éther-méthanol anhydre.

Acétamido-2 α (5 α) cholestanone-3 19b.

1) A une solution du chlorhydrate d'aminocétone 19a (250 mg) dans l'eau (15 ml), on ajoute de l'anhydride acétique (5 ml). Après 30 mn, on neutralise par une solution de bicarbonate de sodium. L'extraction à l'éther de la façon habituelle donne l'amide 19b (200 mg), que l'on recristallise dans l'acétate d'éthyle. F = 186-189 °C; $[\alpha]_D^{25} = -44^\circ$; (c = 0,26).

Analyse C₂₉H₄₆O₂N: Calc. %: C 78,50 H 11,13 N 3,16
Tr. : 78,32 11,21 3,37.

IR (CHCl₃): 3 420, 1 712, 1 665 et 1 370.

RMN: 1 H à 4,55 (d de t, J₁ = J₂ = 6 Hz, J₃ = 14 Hz); 3 H à 2,13 (singulet); 1 H à 6,4 (doublet, J = 6 Hz).
DC (c = 0,10): 0 (360); - 0,04 (330) mini (Γ = 24); 0 (316); + 0,19 (296) maximum (Γ = 24); 0 (280); - 0,14 (260) fin de courbe.

2) A une solution de l'oximinocétone 3a (440 mg) dans un mélange d'acide acétique (11 ml) et d'anhydride acétique (2 ml), on ajoute du zinc en poudre (1,6 g) et on agite pendant 1 h à 55 °C. On ajoute alors de l'anhydride acétique (2 ml) et on agite encore 9 h à 55 °C. Après isolement de la façon habituelle, on obtient l'amide 19b identifié par son point de fusion F = 186-188 °C et son spectre IR.

Acétamido-2 β (5 α) cholestanone-3 18b.

L'acétamido-2 β (5 α) cholestanol-3a 20 est préparé selon HASSNER et HEATHCOCK (39).

F = 212-213 °C; $[\alpha]_D^{25} = +16^\circ$; (c = 0,35).

(Litt. (39): F = 217 °C; (49): F = 212-213 °C).

On oxyde cet alcool par la méthode de JONES (44) et obtient ainsi l'amidocétone 18b.

F = 77-79 °C; $[\alpha]_D^{25} = +17,7^\circ$; (c = 0,25).

Analyse C₂₉H₄₉O₂N: Calc. %: C 78,50 H 11,13 N 3,16
Tr. : 78,37 10,88 3,21.

IR: bandes à 3 410, 3 718 et 1 665.

RMN: 3 H à 2,03 (singulet).

DC (c = 0,08): 0 (380); - 0,08 (333) minimum (Γ = 30); 0 (315); + 0,41 (287) maximum (Γ = 40); 0,05 (250) fin de courbe. dans l'acide acétique (c = 0,14): 0 (360); - 0,09 (326) minimum (Γ = 28); 0 (312); + 0,67 (284) maximum (Γ = 34); 0 (260); 48 h après l'addition de HBr (1 goutte): 0 (360); - 0,18 (323) minimum (Γ = 20); 0 (310); + 0,92 (285) fin de courbe.

Désamination nitreuse de l'amino-2 α (5 α) cholestanone-3 19a.

a) Désamination protique.

Le chlorhydrate de l'aminocétone 19a (440 mg) est ajouté à un mélange éther (5 ml) — eau (5 ml) — nitrite de sodium (1 g). Une solution d'acide sulfurique 0,2 N (3 ml) est alors ajoutée goutte à goutte. La phase étherée se colore rapidement en jaune. Après 5 mn, le mélange est neutralisé par une solution saturée de bicarbonate de sodium et traitée de la manière habituelle. On sépare phase aqueuse et phase étherée. Le produit brut obtenu à partir de la phase étherée est fractionné par CCM préparative. La diazo-2 (5 α) cholestanone-3 4 (80 mg) obtenue est recristallisée dans un mélange éther-éthanol-eau à froid et est caractérisée par son point de fusion, F = 105-106 °C, son point de fusion de mélange, F = 105 °C, et son spectre IR.

La phase aqueuse est acidifiée par une solution d'acide chlorhydrique 2 N et extraite au chlorure de méthylène. Le produit brut huileux (260 mg) est recristallisé deux fois dans le mélange éther-acétone. On obtient l'acide 9 (250 mg — 65 %), caractérisé par son point de fusion, F = 173,5-175 °C, son point de fusion de mélange, F = 173,5-174,5 °C et son spectre IR.

b) Désamination aprotique.

A une solution de chlorhydrate d'aminocétone 19a (440 mg) dans le benzène anhydre (10 ml), on ajoute successivement une solution d'acide paratoluènesulfonique (200 mg) dans le benzène anhydre (10 ml), et, goutte à goutte, du nitrite de butyle (3,5 ml). La réaction est terminée après 4 h. L'extraction de la manière habituelle donne une huile (360 mg) qui, recristallisée deux fois dans le mélange éther-acétone, donne l'acide 9 (320 mg — 80 %),

caractérisé par son point de fusion, F = 173,5-173,5 °C, son point de fusion de mélange, F = 174-175 °C et son spectre IR. Les eaux-mères contiennent 15 % de produits non identifiés mais différents de la diazocétone 4, de l'énone 6 ou de la diénone 7a.

BIBLIOGRAPHIE.

- (1) J. LEVISALLES et M. RUDLER-CHAUVIN, en préparation.
- (2) J. C. JACQUESY et J. LEVISALLES, *Bull. Soc. chim.*, 1962, p. 1866.
- (3) A. LABLACHE-COMBIER, J. LEVISALLES, J. P. PETE et H. RUDLER, *Bull. Soc. chim.*, 1963, p. 1689.
- (4) A. LABLACHE-COMBIER, B. LACOUME et J. LEVISALLES, *Bull. Soc. chim.*, 1965, p. 2595.
- (5) M. ALLARD, J. LEVISSALLES et H. RUDLER, *Bull. Soc. chim.*, 1968, p. 303.
- (6) A. ABAD, M. ALLARD et L. LEVISALLES, *Bull. Soc. chim.*, 1969, p. 1236.
- (7) O. E. EDWARDS et M. LESAGE, *Canad. J. Chem.*, 1963, 41, 1592.
- (8) P. YATES et R. J. CRAWFORD, *J. amer. chem. Soc.*, 1966, 88, 1561.
- (9) M. HANACK et J. DOLDE, *Tetrahedron Letters*, 1966, p. 321.
- (10) J. R. MOHRIG et K. KEEGSTRA, *J. amer. chem. Soc.*, 1967, 89, 5492.
- (11) M. AVARO, J. LEVISALLES et J. M. SOMMER, *Chem. Comm.*, 1968, p. 1410.
- (12) M. AVARO et J. LEVISALLES, *Bull. Soc. chim.*, 1967, p. 735.
- (13) M. REGITZ, F. MENZ et J. RÜTER, *Tetrahedron Letters*, 1966, p. 739.
- (14) M. REGITZ et J. RÜTER, *Ber.*, 1968, 101, 1263.
- (15) M. ROSENBERGER, P. YATES, J. B. HENDRICKSON et W. WOLF, *Tetrahedron Letters*, 1964, p. 2285.
- (16) J. C. SHEEHAN et W. F. ERMAN, *J. amer. chem. Soc.*, 1957, 79, 6050.
- (17) M. O. FORSTER, *J. chem. Soc.*, 1915, 107, 260.
- (18) M. P. CAVA, P. M. WEINTRAUB et E. J. GLAMKOWSKI, *J. org. Chem.*, 1966, 31, 2015.
- (19) M. P. CAVA et P. M. WEINTRAUB, *Steroids*, 1964, 4, 41.
- (20) D. H. R. BARTON et J. M. BEATON, *J. amer. chem. Soc.*, 1961, 83, 4083.
- (21) A. HASSNER et I. H. POMERANTZ, *J. org. Chem.*, 1962, 27, 1760.
- (22) L. F. FIESER et X. DOMINGUEZ, *J. amer. chem. Soc.*, 1953, 75, 1704.
- (23) E. J. COREY, *J. amer. chem. Soc.*, 1953, 75, 4832.
- (24) J. L. BEEREBOOM, C. DJERASSI, D. GINSBURG et L. F. FIESER, *J. amer. chem. Soc.*, 1953, 75, 3500.
- (25) B. ELLIS et V. PETROW, *J. chem. Soc.*, 1953, p. 3869.
- (26) R. B. GABBARD et E. V. JENSEN, *J. org. Chem.*, 1958, 23, 1406.
- (27) A. BUTENANDT, L. MAMOLI, H. DANNENBERG, L. W. MASCH, et J. PALAND, *Ber.*, 1939, 72, 1617.
- (28) B. B. SMITH et H. R. NACE, *J. amer. chem. Soc.*, 1954, 76, 6119.
- (29) D. E. EVANS, A. CRASTES DE PAULET, C. W. SHOPPEE et F. WINTERNITZ, *J. chem. Soc.*, 1957, p. 1451.
- (30) J. F. BIELLMANN et M. RAJIC, *Bull. Soc. chim.*, 1962, p. 441.
- (31) L. F. FIESER, *J. amer. chem. Soc.*, 1953, 75, 5421.
- (32) R. P. HOLYSZ, *J. amer. chem. Soc.*, 1953, 75, 4432.
- (33) J. KOSSANYI, *Bull. Soc. chim.*, 1965, p. 704.
- (34) H. R. NACE et M. INABA, *J. org. Chem.*, 1962, 27, 4024.
- (35) J. LEVISALLES et I. TRATCHENKO, *Bull. Soc. chim.*, 1967, p. 3131.
- (36) J. CLAISEN et O. MANASSE, *Liebigs Ann.*, 1893, 274, 90.
- (37) G. DREFAHL et D. MARTIN, *Ber.*, 1960, 93, 2497.
- (38) A. HASSNER et C. HEATHCOCK, *Tetrahedron*, 1964, 20, 1037.
- (39) A. HASSNER et C. HEATHCOCK, *J. org. Chem.*, 1965, 30, 1748.
- (40) E. SCHMITZ, A. STARK et C. HÖRIG, *Ber.*, 1965, 98, 2509.
- (41) E. SCHMITZ et C. HÖRIG, *Ber.*, 1967, 100, 2101.
- (42) J. L. BETON, T. G. HALSALL, E. R. H. JONES et P. C. PHILLIPS, *J. chem. Soc.*, 1957, p. 753.
- (43) T. CURTIUS, *J. prakt. Chem.*, 1930, 125-126, 326.
- (44) K. BOWDEN, I. M. HEILBRONN, E. R. H. JONES et B. C. L. WEEDON, *J. chem. Soc.*, 1946, p. 39.

IMPRIMERIE DURAND, 28-LUISANT, FRANCE (1969)
Directeur : Conseil d'Administration de la S.C.F. Autorisation S 7.

N° 545. — Stéréochimie.

XXVII. — Réactions acidocatalysées de diazocétones (*).

II. — Diazo-2 diméthyl-4,4 (5 α) cholestanone-3,

par Michel AVARO (**) et Jacques LEVISALLES.

(Laboratoire de chimie organique (***), Faculté des Sciences, 1, rue Grandville, 54-Nancy.)

(Manuscrit reçu le 6.3.69.)

Par traitement acide, la diazo-2 diméthyl-4,4 (5 α) cholestanone-3 **4H** fournit les produits de substitution **5** et **6**, d'élimination **7**, de fragmentation **8a** et de contraction de cycle **9a**. La diazo-cétone deutériée **4D** fournit notamment la diénone **8b**.

La désamination nitreuse de l'aminocétone **15a** fournit exclusivement l'acide **9a**. La formation des autres produits dans les réactions acidocatalysées de la diazocétone **4** s'explique par l'intervention du cation diazonium **16c**, à l'exception de la diénone de fragmentation **8**, dont la formation provient peut-être de l'intervention d'un ion non classique **26**, ou d'une cétodiazirine **30**.

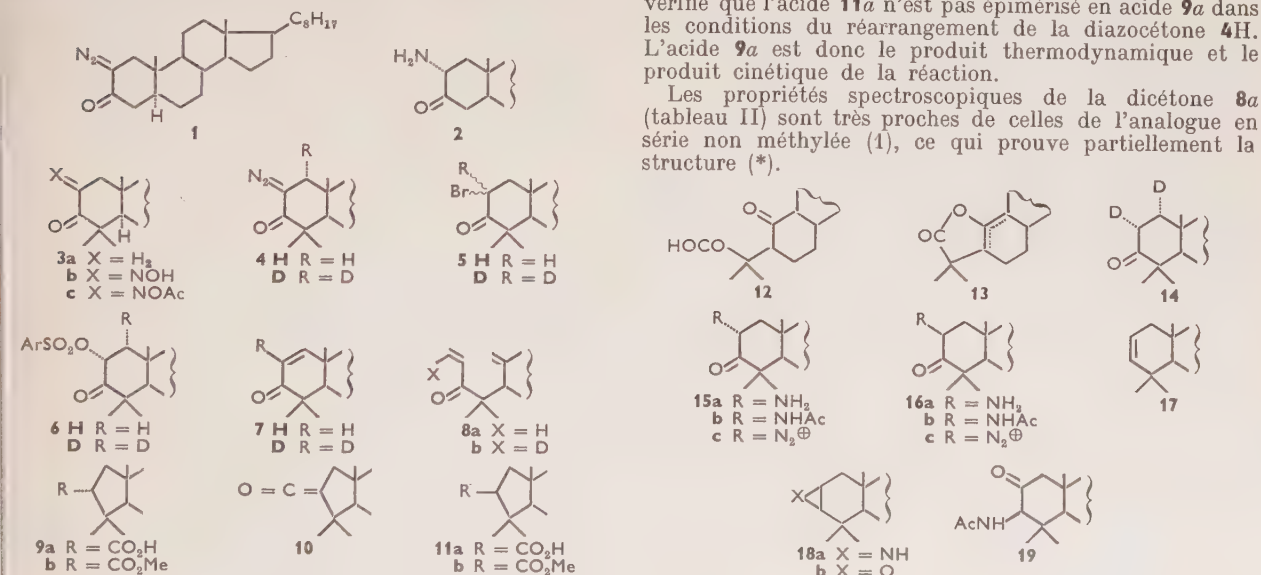
Dans le mémoire antérieur de la série (1) ont été décrits les produits résultant de la protonation de la diazo-2 (5 α) cholestanone-3 **1** et de la désamination nitreuse de l'aminocétone-2 α (5 α) cholestanone-3 **2**; l'origine des différents produits a été en partie discutée. Le présent mémoire relate des expériences analogues, mais plus complètes dans la série du diméthyl-4,4 (5 α) cholestane.

La diazo-2 diméthyl-4,4 (5 α) cholestanone-3 **4H** est préparée par nitrosation de la diméthyl-4,4 (5 α) cholestanone-3 (2) **3a**, suivie de traitement de l'oximinocétone **3b** par la chloramine selon FORSTER (3).

TABEAU I

Rendements en produits de réaction lors du traitement acide de la diazocétone-4.

Conditions	T °C	5 ou 6	7	8	9a
HBr, Et ₂ O	0	45 %	25 %	15 %	
rSO ₃ H, C ₆ H ₆	20	30 %	15 %	25 %	< 10 %



(*) Stéréochimie XXVI: réf. (29). Réactions acidocatalysées de diazocétones I: réf. (1).

(**) Ce travail fait partie de la thèse de doctorat d'état de Michel AVARO (Nancy, 1968, n° 68-284).

(***) Equipe de Recherche associée au CNRS.

(*) On notera cependant l'absence dans **8a** d'une bande à 1718 cm⁻¹, présente dans l'analogue non méthylé: cette bande, qui correspond au système CH₂=CH-CO-transoïde (7), disparaît dans **8a** en raison d'interactions gauches méthyle-vinyle, qui n'existent pas dans la conformation cis-oïde.

TABLEAU II

Caractéristiques spectroscopiques des cétones (*).

Formule	IR (cm ⁻¹)	UV (nm)	RMN
5 H	1 735		1 H à 5,13 (d. de d. J ₁ = 13; J ₂ = 6) absence de signal à 5,13
5 D			
23	1 730	294 (50)	
6 H	1 735, 1 595, 1 185, 1 170	226 (3600)	1 H à 5,30 (d. de d. J ₁ = 14; J ₂ = 7) 1 H à 5,33 (d.; J = 6)
6 D	2 140		Système AB à 5,85 à 6,94 (J = 10)
7 H	3 040, 1 675	221 (7000)	1 H à 6,96
7 D	2 345		Système AB à 4,46 à 4,62 (J = 1,5)
8 a	3 095, 3 020, 1 695	201 (10900)	Système ABC vers 6,20
	1 645, 1 612, 965, 895	205 (6100)	Système AB à 4,50 et 4,66 (J = 1,5)
8 b			Système AB à 5,50 et 6,41 (J = 11)

(*) Spectres UV dans le cyclohexane; spectres IR et de RMN dans CCl₄; déplacements chimiques en millionièmes par rapport au TMS. d.: doublet (J en Hz).

En outre, l'ozonolyse de la diénone **8a** donne le cétone **12**, dont la déshydratation donne la lactone d'énol **13**, qui présente en IR des bandes à 1805 et 1 720 cm⁻¹.

Produits deutériés.

En vue d'obtenir des renseignements plus précis sur la réaction, certaines réactions ont été effectuées avec des substrats ou des réactifs deutériés.

a) L'action de l'acide deutériobromhydrique sur la diazocétone **4H** donne les mêmes produits qu'antérieurement, marqués au deutérium. La bromocétone **5D**, obtenue, ne présente plus de signal à 5,13 en RMN, ce qui prouve que le deutérium est bien en C - 2. De même, l'énone **7D** ne présente plus en RMN que le signal correspondant au proton le plus déblindé (proton β en C - 1), à 6,96, ce qui prouve également que le deutérium est en C - 2.

b) La diazocétone deutériée **4D** s'obtient facilement par la voie classique (8, 9) consistant à deutérer catalytiquement l'énone **7H**. La cétone dideutériée **14** est alors soumise à la nitrosation, suivie de traitement à la chloramine, qui fournit **4D**.

Traité par l'acide *p*-toluènesulfonique dans le benzène la diazocétone **4D** donne l'énone **7H** sans deutérium, la cétone **6D**, qui a gardé son deutérium (comme le prouve le spectre de RMN, tableau II) et la diénone **8b** qui ne renferme plus, sur la double liaison conjuguée, que deux protons qui sont *cis* (tableau II).

Synthèse et désamination nitreuse d'aminocétones.

Afin de déterminer la stéréochimie de la protonation de la diazocétone **4**, il est utile de pouvoir examiner les produits de désamination nitreuse des aminocétones **15a** et **16a**.

Comme en série non méthylée (1), la préparation de l'aminocétone **15a** se fait simplement en réduisant l'oximinocétone **3b** par le zinc dans l'acide acétique (10), ou par l'hydrogène en présence de palladium (11). L'aminocétone **15a** est caractérisée sous forme de chlorhydrate et de dérivé acétylé **15b**.

L'analogue de l'aminocétone **16a** n'avait pu être préparé en série non méthylée, mais l'analogue du dérivé acétylé **16b** l'avait été (1). Dans la présente étude, on a préparé (avec un faible rendement) l'aziridine **18a** à partir de l'oléfine **17** par la méthode de HASSNER (12, 13) et on a pu vérifier que l'ouverture par l'acide acétique se faisait

de préférence par attaque nucléophile sur C - 2, comme c'est le cas pour l'époxyde **18b** (4). Le produit prépondérant de la suite de réaction est donc **19** et non **16b**.

La stéréochimie de l'aminocétone **15a** ne peut donc être prouvée chimiquement. Elle est néanmoins très probable, pour les raisons suivantes :

a) L'analogie avec la série non méthylée (1), dans laquelle les configurations sont établies avec certitude;

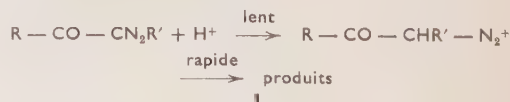
b) la RMN (tableau II) donne une largeur à mi-hauteur de 24 Hz pour le signal du proton 3β. Un couplage de 6 Hz est observé entre ce proton et le proton fixé sur l'azote. La somme des constantes de couplage apparentes du proton 2β avec les protons en C - 1 vaut donc 18 Hz à peu près, ce qui est parfaitement en accord avec la configuration 2β du proton, donc 2α de l'azote.

La désamination nitreuse de l'aminocétone **15a** conduit essentiellement à l'acide **9a**, accompagné d'un peu de la diazocétone **4H** (10 %), dans des conditions « protiques » seulement, et d'un mélange (10 % environ) de produits qui ne sont, ni l'énone **7H**, ni la dicétone **8a**. Il s'agit probablement d'hydroxycétones qui n'ont pas été autrement caractérisées. Cette réaction montre donc que l'ion diazonium **15c** donne à peu près uniquement l'acide **9a**, et en aucune façon l'énone **7H** ou la diénone **8a**. La même observation avait été faite en série non méthylée (1).

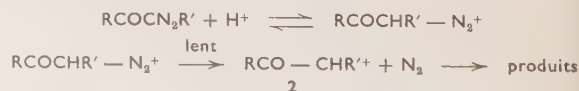
Discussion.

Les réactions acidocatalysées des diazocétones peuvent se faire selon trois voies principales :

a) une protonation lente, suivie d'une réaction rapide de l'ion cétodiazonium formé (A — S_E2) :

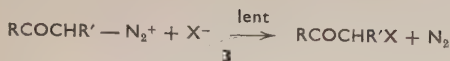


b) une protonation rapide et réversible, suivie d'une décomposition unimoléculaire lente de l'ion cétodiazonium intermédiaire en ion céto-carbonium (A - 1) :



c) une protonation rapide et réversible, suivie d'une

réaction bimoléculaire lente de l'ion cétodiazonium intermédiaire (A-2):



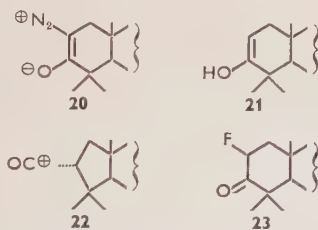
L'accord paraît s'être établi actuellement entre les différents groupes qui étudient la question, sur le fait que, dans les solvants aqueux, le mécanisme A — S_E2 intervient pour les diazocétone où R est aromatique, et où R' n'est pas un hydrogène (14-18). Lorsque R' est un hydrogène, il semble que presque toujours on ait un mécanisme A-1 ou A-2 (18-22).

Il convient cependant de noter que les diazocétone 1, 4H et 4D sont protonées réversiblement dans l'acide fluorosulfonique entre — 60 °C et — 20 °C (23). Ces conditions sont plus proches de celles qui ont été employées dans le présent travail, et on admettra donc pour 4H et pour 4D, l'intervention de mécanisme A-1 ou A-2. Cette hypothèse est renforcée par le fait que, chaque fois qu'on opère dans un solvant aqueux (18, 24), on observe la réaction de fragmentation



L'ion carbonium (RCH₂⁺) est hypothétique, mais les produits qu'on peut en dériver, RCH₂OH ou oléfine, sont décelés. Or dans le présent travail, on opérait en l'absence presque totale d'eau et on n'a jamais observé de telle fragmentation.

Ce travail a montré que l'acide 9a est un produit à la fois cinétique et thermodynamique de la protonation de la diazocétone 4, et qu'il se forme aussi à partir de l'ion cétodiazonium 15c issu de la désamination nitreuse de l'aminocétone 15a. Il est donc permis de penser que sa formation à partir de la diazocétone 4 résulte de la protonation par la face β de la diazocétone. Les faibles quantités obtenues (tableau I) sont en accord avec l'analogie structurale de la diazocétone 4, écrite sous forme limite dipolaire 20, et de l'énol 21. En effet, l'énol 21 (et l'oléfine correspondante) réagissent presque uniquement par la face α (presque la réaction est irréversible (4), et l'on ne doit donc pas attendre une grande proportion de l'acide 9a, qui provient d'une protonation par la face β.



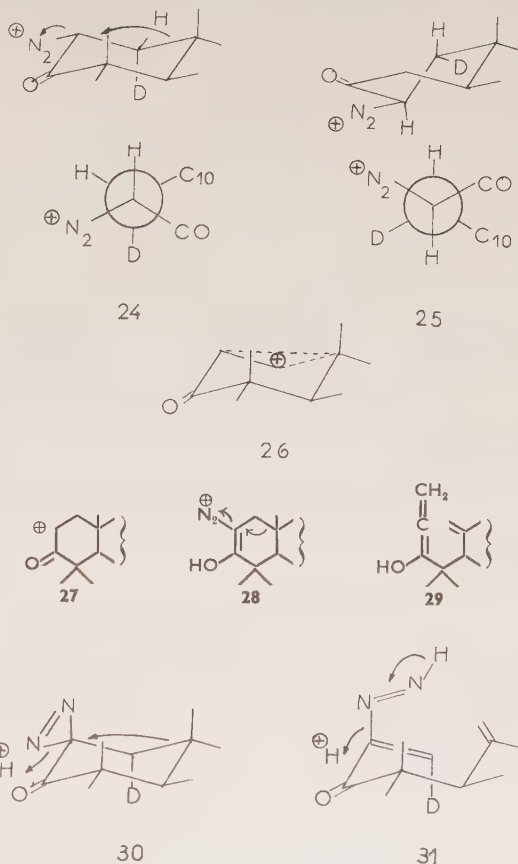
On notera que le cétène 10 ne peut être un intermédiaire, puisqu'il se protone aussi par la face α pour donner l'acide 1a. On doit ici admettre que l'ion acylium 22 est le produit primaire du réarrangement de l'ion cétodiazonium 15c (*). La stéréospécificité de ce réarrangement laisse également supposer que la migration de la liaison C-3; C-4 et le départ de l'azote sont synchrones.

La formation de l'énone 7 s'interprète sans difficulté par une protonation sur la face α de la diazocétone 4. L'emploi de l'acide deutériobromhydrique introduit, comme on s'y attend, le deutérium en C-2, et l'emploi de la diazocétone 4D fait disparaître le deutérium, dans

l'énone 7. On peut imaginer une élimination *cis* à partir d'un acide diazoïque R — N = N — OH (28), mais une telle élimination *cis* à partir d'un sel de diazonium paraît sans précédent. Comme les conditions de protonation de la diazocétone 4D excluent totalement la présence d'eau, et par conséquent celle d'un acide diazoïque, il est raisonnable de voir dans la disparition du deutérium-1α l'indice d'une élimination *trans*, la groupe — N₂⁺ étant alors β (cf. 16c) et résultant d'une protonation de la face α.

La formation de la cétone substituée 6 s'explique également par une protonation de la face α, la RMN indiquant une configuration β du proton en C-2 (cf. tableau II). La protonation de la diazocétone 4H fournit l'ion cétodiazonium 16c, qui subit une réaction S_N2 pour donner 6H. Si l'on part de la diazocétone 4D, la constante de couplage diaxiale disparaît, ce qui est bien conforme à la configuration β du proton en C-2, donc à la configuration α du groupe ArSO₃.

La situation se présente de la même façon pour la cétone 5H, dont le spectre de RMN paraît indiquer qu'il s'agit plutôt de la cétone à brome α (4). Toutefois, l'examen du D.C. (4) montre que cette bromocétone est en fait un mélange inséparable des deux épimères en C-2: la proportion de l'épimère à brome β est de 43 ± 12 % d'après examen du DC (*). Cette valeur est éloignée de la proportion à l'équilibre trouvée (4) dans l'acide acétique (17 ± 5 %), mais peut représenter la proportion à l'équilibre dans les conditions de la réaction, qui sont équilibrantes. Par analogie avec la stéréochimie de la cétone 6, il paraît acceptable de penser que, dans la protonation de la diazocétone 4, la proton attaque la face α. L'ion



(*) EDWARDS et LESAGE (25) avaient rejeté un ion acylium semblable lors de la désamination nitreuse de l'amino-2 cyclohexanone dans l'eau. Les conditions anhydres utilisées dans le présent travail ne permettent d'envisager d'autre intermédiaire que l'ion 22.

(*) On notera dans la partie expérimentale que la fluorocétone 23 se forme en petite quantité (10 %) dans le traitement de la diazocétone 4H par l'acide fluorhydrique. Le DC indique une proportion de 81 ± 3 % d'épimère à fluor β (29).

cétodiazonium **16c** ainsi formé, subit une réaction S_N2 pour donner la bromocétone **5** à brome α , qui s'équilibre dans le milieu.

L'origine de la diénone **8** pose un problème plus complexe. Puisque la diénone **8** ne se forme pas dans la désamination nitreuse de l'amine **15a**, on peut exclure l'ion kétodiazonium correspondant **15c**. On notera, en se référant à la formule **24**, que cet ion aurait expliqué très simplement la formation de la diénone **8b**, avec deux hydrogènes *cis*, par une fragmentation de la liaison C-10; C-1 synchrone avec la rupture C-2; N_2^+ . La formule **25** montre que la même fragmentation synchrone sur l'ion kétodiazonium **16c** dans une conformation bateau mènerait à une diénone **8**, où les deux hydrogènes seraient *trans*, ce qui est contraire aux données expérimentales.

Dans des séries plus simples, EDWARDS et LESAGE (25), HANACK et DOLDE (26), et YATES et CRAWFORD (27) ont invoqué des carbocations non classiques pour expliquer leurs produits. Dans le cas présent, et à cause des configurations relatives des hydrogènes dans **8b**, un tel ion non classique ne pourrait être que **26**, dont l'origine serait l'ion kétodiazonium **24**. On a vu que cela était exclu. Il faut donc faire appel à un ion kétocarbonium **27** (48) qui découlerait par exemple de l'ion **16c**, et qui évoluerait vers l'ion non classique **26**. Comme l'ion **16c** n'a pu encore être préparé, cette hypothèse reste à vérifier, mais elle implique la formation d'un intermédiaire fort instable, en raison des interactions électrostatiques entre le carbocation et le carbone du groupe CO.

La formation d'un allénol par protonation sur l'oxygène **28** $\rightarrow$ **29**, n'est pas exclue, mais il paraît difficile d'expliquer la stéréosélectivité de la protonation de **29**. Une dernière possibilité réside dans la formation d'une kétodiazirine **30** (30, 31), dont la fragmentation fournirait le vinyldiazène **31**. Un tel diazène (ou diimide) vinylique devrait perdre une molécule d'azote avec rétention de configuration, puisqu'il s'agit d'une substitution S_N2 qui se fait fréquemment avec rétention de configuration, et que les carbanions vinyliques ont une durée de vie appréciable (32). Cette hypothèse suppose une préparation de la kétodiazirine **30**, qui est à l'étude dans ce laboratoire.

En conclusion, on peut résumer les résultats du présent travail de la façon suivante: la protonation de la diazocétone **4** se fait surtout par la face α , conduisant aux produits de substitution **5** et **6** et d'élimination **7**. Le produit de contraction de cycle A résulte d'une protonation par la face β . Quant au produit de fragmentation **8**, son origine reste provisoirement incertaine: ion kétocarbonium **27**, ion non classique **26**, allénol **29** ou kétodiazirine **30**.

Les auteurs remercient le CNRS pour une allocation à l'un d'entre eux (M.A.), le Dr. J. M. SOMMER (Strasbourg) pour des discussions fructueuses, M. B. REIBEL pour la préparation de produits de départ, M^{lle} A. M. HENRY, M^{me} M. LINSCHIED et M. B. STRICHER (Strasbourg), M. M. P. GRANGER et D. CANET (Nancy) pour leur collaboration aux mesures spectroscopiques.

PARTIE EXPÉRIMENTALE.

Les indications générales sur la méthode usuelle d'isolement et la présentation des caractéristiques physiques sont données dans la référence (34).

Les microanalyses ont été effectuées par le Service Central de Microanalyse du CNRS.

Oximinocétone-2 diméthyl-4,4 (5 α) cholestanone-3 **3b**.

A une solution de diméthyl-4,4 (5 α) cholestanone-3 **3a** (4,43 g) dans l'alcool tertiobutylique (80 ml), on ajoute du tertiobutylate de potassium (4,0 g), puis on ajoute goutte à goutte et à température ordinaire du nitrile de *n*-butyle (2,5 ml), en agitant vigoureusement. Après 3 h le précipité est filtré, lavé à l'éther anhydre et séché pour donner le sel de potassium de **3b**. Une solu-

tion de ce sel dans l'eau est acidifiée et filtrée: on obtient ainsi **3b** (3,1 g).

Une nouvelle fraction d'oximinocétone **3b** est obtenue à partir du premier filtrat par dilution dans l'eau et acidification (1,7 g). Les deux fractions sont réunies et recristallisées dans le mélange éthanol-eau.

F = 197-198 °C; $[\alpha]_D = 124^\circ$ ($c = 0,25$).

Analyse $C_{29}H_{49}O_2N$: Calc. %:	C 78,50	H 11,13	N 3,16
Tr.:	78,20	11,09	3,22.

UV (éthanol): $\lambda_{max} = 238$ ($\epsilon = 6\,600$); après addition d'une goutte d'alcali $\lambda_{max} = 288$ ($\epsilon = 10\,700$).
IR: 3 690, 3 590, 3 270, 1 705, 1 610, 1 270 et 950.
RMN: 2 H à 3,0.
DC ($c = 0,08$): 0 (406); + 0,72 (330-344) maximum ($\Gamma = 60$); 0 (295).

Oxime.

L'oximinocétone **3b** (300 mg) en solution dans de la pyridine (5 ml) est traitée par du chlorhydrate d'hydroxylamine (250 mg) à température ordinaire durant 24 h. On verse le mélange réactionnel dans de l'eau et on traite de la manière habituelle. Le produit rose obtenu par évaporation du solvant est recristallisé à froid dans le méthanol.

F = 187-188 °C; $[\alpha]_D = +31,4^\circ$ ($c = 0,25$).

Analyse $C_{29}H_{50}O_2N_2$: Calc. %:	C 75,93	H 10,99	N 6,11
Tr.:	75,92	11,10	6,31.

IR: bande à 3 600 cm^{-1} .

UV (éthanol): $\lambda_{max} = 225$ ($\epsilon = 4\,200$).

Acétate **3c**.

L'oximinocétone **3b** (250 mg) est dissoute dans de la pyridine (3,5 ml) et on ajoute de l'anhydride acétique (3 ml). On laisse le mélange réactionnel durant 24 h et on extrait ensuite de la manière habituelle l'acétate **3c** (230 mg).

F = 95 °C (déc.); $[\alpha]_D = +107^\circ$ ($c = 0,33$).

Analyse $C_{31}H_{51}O_3N$: Calc. %:	C 76,65	H 10,58	N 2,88
Tr.:	76,89	10,77	2,59.

IR: bande à 1 785, 1 715, 1 605, 1 380, 1 360, 1 175 et 910 cm^{-1} .
UV: $\lambda_{max} = 218$ ($\epsilon = 8\,450$).

RMN: 3 H à 2,27.

DC ($c = 0,11$): 0 (420); + 0,59 (323-348) maximum ($\Gamma = 54$); 0 (288).

Diazo-2 diméthyl-4,4 (5 α) cholestanone-3 **4H**.

On dissout de l'oximinocétone **3b** (10,0 g) dans le minimum de THF; on ajoute un mélange d'hydroxyde de sodium 4 N (125 ml) et d'ammoniaque (40 ml). On maintient le tout à 10 °C et on ajoute lentement de l'eau de javel commerciale (100 ml) durant 1 h en agitant vigoureusement. Le mélange réactionnel est dilué dans de l'eau (20 ml) et on obtient 8,7 g de cristaux jaunes de diazocétone. Après séchage à l'air du produit brut de la réaction, on purifie la diazocétone par chromatographie sur alumine neutre (Woelm) (200 g). L'élution au chloroforme donne après concentration, des cristaux jaunes de produit pur (7,8 g). On recristallise dans le mélange éther-éthanol à froid.

F = 123-124 °C; $[\alpha]_D = +92^\circ$ ($c = 0,25$).

Analyse $C_{29}H_{48}ON_2$: Calc. %:	C 79,03	H 10,98	N 6,36
Tr.:	79,01	10,98	6,41.

IR: bandes à 2 070, 1 625, 1 335, 1 300.

UV: $\lambda_{max} = 232$ ($\epsilon = 12\,000$).

RMN: 2 H à 2,45.

DC ($c = 0,19$): 0 (400); + 0,24 (342-368) maximum ($\Gamma = 4$); 0 (326).

Deutério-1 α , 2 α -diméthyl-4,4 (5 α) cholestanone-3 **14**.

La deutérioration de la diméthyl 4,4-(5 α) cholestène-1 one-7H (**5**) dans le cyclohexane (100 ml) en présence de palladium de charbon (800 mg) se fait en 1 h. La filtration du catalyseur

et l'évaporation du solvant donnent une huile que l'on recristallise dans l'éthanol aqueux.

IR: 2 140.

L'oximino-2 deutério-1 α diméthyl-4,4 (5 α) cholestanone-3 est préparée comme son analogue **3b**.

IR: 2 140 cm⁻¹.

Diazo-2 deutério-1 α diméthyl-4,4 (5 α) cholestanone-3 **4D**.

La réaction est parallèle à celle effectuée pour la diazocétone **4H**.

RMN: 1 H à 2,45.

Traitement de **4H** par les hydracides halogénés.

La diazocétone **4H** (441 mg) est décomposée dans de l'éther (50 ml) par agitation avec de l'hydracide halogéné (1 ml) en solution aqueuse concentrée. Après la fin du dégagement d'azote, on lave le produit brut avec du bicarbonate de sodium et on extrait de la manière habituelle. La chromatographie sur colonne de silice de l'huile jaune donne avec:

HBr:

la bromo-2 diméthyl-4,4 (5 α) cholestanone-3 **5H** (222 mg);
la diméthyl-4,4 seco-1 (10) (5 α) cholestadiène-1,10 (19) one-3 **8a** (63 mg);

la diméthyl-4,4 (5 α) cholestène-1 one-3 **7a** (105 mg);

DBr:

la bromo-2 deutério-2 diméthyl-4,4 (5 α) cholestanone-3 **5D** (224 mg);

la diméthyl-4,4 deutério-2 seco-1 (10) 2 diméthyl-4,4 (5 α) cholestadiène-1,10 (19) one-3 **8** (65 mg);

la diméthyl-4,4 deutério-2 (5 α) cholestène-1 one-3 **7D** (102 mg).

Réarrangement de **4H** par les acides arylsulfoniques.

A une solution de la diazocétone **4H** (441 mg) dans le benzène anhydre (10 ml), on ajoute peu à peu une suspension d'acide paracyclohexylbenzène sulfonique (100 mg) dans le benzène anhydre (20 ml). Après dégagement d'azote, on extrait de la manière habituelle en séparant phase acide et phase neutre. La chromatographie sur colonne de silice de l'huile jaune obtenue donne:

la diméthyl-4,4 seco-1 (10) (5 α) cholestadiène-1,10 (19) one-3 **8a** (103 mg);

la diméthyl-4,4 (5 α) cholestène-1 one-3 **5a** (63 mg);

la paracyclohexylbenzènesulfonoxo-2 α diméthyl-4,4 (5 α) cholestanone-3 **6H** (250 mg);

le carboxy-2 α diméthyl-4,4 A nor (5 α) cholestane **9a** (40 mg).

Réarrangement de **4H** par l'acide fluorhydrique.

On condense de l'acide fluorhydrique anhydre (20 g) dans du chlorure de méthylène anhydre (50 ml). On verse ensuite une solution de diazocétone **4H** (2 g) dans du chlorure de méthylène anhydre (100 ml). On ajoute un excès de fluorure de potassium (10 g) et on maintient le tout à -40 °C pendant 3 h. On neutralise en versant lentement le mélange réactionnel dans un mélange glace-bicarbonate de sodium-eau, et isole de la façon habituelle. On obtient un liquide (1,99 g) ne présentant plus les bandes caractéristiques de la diazocétone **4H**.

Par chromatographie sur colonne de silice, on extrait la fluoro-3 β diméthyl-4,4 (5 α) cholestanone-3 **23** (63 mg).

Bromo-2 diméthyl-4,4 (5 α) cholestanone-3 **5H**.

La bromo-2 diméthyl-4,4 (5 α) cholestanone-3 obtenue a les caractéristiques suivantes:

F = 73-75 °C; $[\alpha]_D = +61,4^\circ$ ($c = 0,33$).

DC ($c = 0,14$): 0 (320); + 2,26 (286-289); 0 (260).

Bromo-2 deutério-2 diméthyl-4,4 (5 α) cholestanone-3 **5D**.

La même réaction que précédemment conduite avec de l'acide deutériobromhydrique donne, par chromatographie sur silice et élution avec le mélange éther-éther de pétrole (4-96), la bromo-2 deutério-2 diméthyl-4,4 (5 α) cholestanone-3 **5D** qui ne présente plus en RMN de doublet de doublet à 5,13 ppm. Les bromocé-

tones **5H** et **5D** (50 mg) traitées par le diméthylformamide (10 ml) et le chlorure de lithium (10 mg) donnent, après 24 h de reflux les cétones **7H** et **7D** respectivement.

Fluoro-2 β diméthyl-4,4 (5 α) cholestanone-3 **23**.

Le produit brut de fluoration de la diazocétone **4H** donne par chromatographie sur silice et élution avec le mélange éther-éther de pétrole (3-97) la cétone **23**.

F = 132-136 °C; $[\alpha]_D = +91^\circ$ ($c = 0,43$).

[Litt. (29): F = 132-136 °C $[\alpha]_D = +110^\circ$].

IR: 1 730.

UV: $\lambda_{max} = 294$ ($\epsilon = 50$).

DC ($c = 0,14$): 0 (340); + 2,22 (269-272) maximum ($\Gamma = 34$); + 0,32 (260) fin de courbe.

La fluorocétone **23** (50 mg), traitée par le diméthylformamide (5 ml) en présence de chlorure de lithium à reflux durant 24 h donne, après extraction habituelle, la cétone **7H** (40 mg).

Paracyclohexylbenzènesulfonoxo-2 α diméthyl-4,4 (5 α) cholestanone-3 **6H**.

La chromatographie de l'huile jaune de réarrangement de **4H** par l'acide paracyclohexylbenzène sulfonique donne par élution avec le mélange éther-éther de pétrole (7-93) la cétone **6H**, que l'on recristallise dans l'éthanol.

F = 132-133 °C; $[\alpha]_D = +7,3^\circ$ ($c = 0,30$).

Analyse C₄₁H₆₄O₄S: Calc. %: C 75,42 H 9,88
Tr. : 75,13 9,98.

IR: 1 735, 1 595, 1 185, 1 170, 860.

La cétone **6H** (100 mg) est chauffée à reflux dans le diméthylformamide (10 ml) avec du chlorure de lithium anhydre (100 mg) durant 24 h, puis traitée de la façon habituelle. On obtient 85 mg de cétone éthylénique **6H**.

Paracyclohexylbenzènesulfonoxo-2 α deutério-2 α diméthyl-4,4 (5 α) cholestanone-3 **6D**.

Même séparation que pour **6H**.

Particularités spectrales:

IR: bande C-D à 2 140 cm⁻¹.

RMN: doublet à 5,33 ppm ($J = 6$ Hz).

Diméthyl-4,4 (5 α) cholestène-1 one-3 **7H**.

Les différents modes de réarrangement de la diazocétone **4H** donnent des mélanges, qui, chromatographiés sur silice, fournissent la diméthyl-4,4 cholestène-1 one-3 **7H** par élution avec un mélange éther-éther de pétrole (3-97).

F = 90-91 °C; $[\alpha]_D = +44^\circ$ ($c = 0,13$).

[Litt. (5): F = 90-91 °C].

DC ($c = 0,12$): 0 (394); - 0,95 (370-372); - 1,87 (357); -1,96 (345) minimum ($\Gamma = 44$): 0 (264).

Deutério-2 diméthyl-4,4 (5 α) cholestène-1 one-3 **7D**.

Une chromatographie identique à la précédente sur le produit brut de réarrangement par l'acide deutériobromhydrique donne la deutério-2 diméthyl-4,4 (5 α) cholestène-1 one-3 **7D**, ne présentant en RMN qu'un seul proton sur double liaison à 6,96 (singulet).

Séco-1 (10) (5 α) cholestadiène-1,10 (19) one-3 **8a**.

L'élution par le mélange éther-éther de pétrole (1-99) de l'huile jaune obtenue par réarrangement avec les hydracides halogénés ou avec les acides arylsulfoniques donne la cétone **8a** que l'on recristallise dans le mélange éther-éthanol.

F = 89-90 °C; $[\alpha]_D = -73^\circ$ ($c = 0,36$).

Analyse C₂₉H₄₈O: Calc. %: C 84,40 H 11,72
Tr. : 84,23 11,87.

DC ($c = 0,10$): 0 (350); + 0,11 (306-320) maximum ($\Gamma = 32$) 0 (290).

*Deutério-1 diméthyl-4,4 séco-1 (10) (5α)
cholestadiène-1, 10 (19) one-3 8b.*

Une séparation identique à celle donnant **8a** aboutit à **8b**.

[(Carboxy-2) propyl-2]-5β 19-nor A-des cholestanone-10 12.

On ozonise à -40°C une solution de cétone **7 H** dans le chlorure de méthylène (25 ml) en présence de pyridine (0,5 ml). Après 1 h, on réchauffe le mélange à température ordinaire et on ajoute de l'eau (2 ml). On laisse 30 mn au bain-marie. L'extraction de la façon habituelle donne le cétone-acide **12**.

IR: 3 300, 1 740 et 1 710.

Une solution du cétone-acide **12** (200 mg) dans l'anhydride acétique (2,5 ml) et le chlorure d'acétyle (1 ml) fraîchement distillé est chauffée à reflux 44 h. L'évaporation sous vide est suivie de l'extraction de la manière habituelle. On sépare la lactone d'énol **13**.

IR: 1 805, 1 720, 1 210, 1 050.

Carboxy-2β diméthyl-4,4 (5α) A-nor (5α) cholestane 11a.

Une solution de diazocétone **4 H** (1 g), dans le mélange tétrahydrofurane (150 ml) eau (10 ml), est irradiée durant 4 h avec une lampe à mercure haute pression. Le solvant est ensuite évaporé à sec et l'huile obtenue est recristallisée trois fois dans un mélange éther-acétone pour donner l'acide **11a** (450 mg).

F = 225-227 °C; $[\alpha]_{\text{D}} = +13^{\circ}$ ($c = 0,11$).

Analyse $\text{C}_{29}\text{H}_{50}\text{O}_2$: Calc. %: C 80,87 H 11,70
Tr. : 80,93 11,88.

IR: 1 750 et 1 710.

Ester méthylique 11 b.

L'estérification de l'acide **11a** par le diazométhane donne l'ester **11b** que l'on recristallise dans l'éthanol.

F = 125-126,5°; $[\alpha]_{\text{D}} = +26^{\circ}$ ($c = 0,33$).

Analyse $\text{C}_{30}\text{H}_{52}\text{O}_2$: Calc. %: C 81,02 H 11,79
Tr. : 81,06 12,06.

IR: 1 742 et 1 160.

RMN: 3 H à 3,6.

A une solution de l'acide **11a** (200 mg) dans le benzène anhydre (10 ml), on ajoute de l'acide *p*-toluènesulfonique (100 mg) et agite pendant 24 h. L'isolement de la manière habituelle donne quantitativement l'acide **11a**, caractérisé par son point de fusion, F = 225-227 °C, son point de fusion de mélange, F = 224-226 °C, son spectre IR et son ester méthylique, F = 125-126,5 °C.

Carboxy-2α diméthyl-4,4 A-nor (5α) cholestane 9a.

a) Par chromatographie des différentes fractions acide du réarrangement de la diazocétone **4 H**.

L'élution par l'éther pur donne avec un rendement variant de 2 à 5 % l'acide **9a**.

b) A partir de l'ester **11b**.

L'ester **11b** est chauffé à reflux avec une solution d'hydroxyde de potassium (20 g), dans le mélange benzène (20 ml) méthanol (80 ml).

Après 18 h de reflux, on extrait de la façon habituelle et l'huile obtenue est recristallisée trois fois dans un mélange acétone-éther. On obtient un acide ayant les mêmes caractéristiques que l'acide **9a**.

F = 175,5-177 °C; $[\alpha]_{\text{D}} = +15,5^{\circ}$ ($c = 0,11$).

Analyse $\text{C}_{28}\text{H}_{50}\text{O}_2$: Calc. %: C 80,87 H 11,70
Tr. : 80,94 11,97.

IR: bande à 1 750, 1 710.

Ester méthylique 9b.

L'estérification de l'acide **9a** par le diazométhane donne l'ester **9b**.

F = 88-90 °C; $[\alpha]_{\text{D}} = +4,4^{\circ}$ ($c = 0,20$).

Analyse $\text{C}_{30}\text{H}_{52}\text{O}_2$: Calc. %: C 81,02 H 11,79
Tr. : 81,04 11,93.

IR: 1 737, 1 185, 1 160.

Chlorhydrate d'amino-2α diméthyl-4,4 (5α) cholestanone-3 15a.

1) L'oximinocétone **3b** (1 g) est mise en suspension dans un mélange d'éther (10 ml), d'eau (40 ml) et d'acide acétique (20 ml). On ajoute du zinc en poudre (2 g). Après 30 mn, on filtre le mélange réactionnel et on neutralise par une solution d'hydroxyde de sodium 4 N (200 ml). On extrait rapidement à l'éther, décante la solution aqueuse et sèche deux fois sur hydroxyde de potassium. La phase étherée est traitée par l'acide chlorhydrique gazeux sec. On précipite le chlorhydrate de l'aminocétone **15a**, qui est filtré, séché et relavé à l'éther anhydre. On recristallise dans un mélange éther anhydre - méthanol anhydre.

F = 300 °C (déc.); $[\alpha]_{\text{D}} = +47^{\circ}$ ($c = 0,31$).

IR: 3 400, 1 730.

DC (méthanol $c = 0,30$): 0 (320); + 2,92 (292); + 3,17 (287) maximum ($\Gamma = 36$); 0 (240).

2) A une solution de l'oximinocétone **3b** (1,3 g) dans le méthanol anhydre (20 ml), on ajoute du méthanol anhydre (5 ml) contenant de l'acide chlorhydrique sec (180 mg) et on hydrogène en présence de palladium sur charbon (100 mg). Après filtration du catalyseur, on évapore à froid la solution de méthanol. On sèche à température ordinaire. Après lavage à l'éther anhydre et séchage à froid, on obtient le chlorhydrate d'aminocétone.

Acétamide 15b.

1) A une solution du chlorhydrate d'amino-2α (5α) diméthyl-4,4 cholestanone **15a** (250 mg) dans l'eau (15 ml), on ajoute de l'anhydride acétique (5 ml). Après 30 mn, on neutralise par une solution de bicarbonate de sodium. L'extraction à l'éther de la façon habituelle donne l'acétamido-2α diméthyl-4,4 (5α) cholestanone-3 (200 mg), recristallisée dans l'acétate d'éthyle.

2) A une solution de l'oximinocétone **3b** (400 mg) dans un mélange d'acide acétique (11 ml) et d'anhydride acétique (2 ml), on ajoute du zinc en poudre (1,6 g) et on agite 1 h dans un bain d'huile à 55°. Après 1 h, on additionne de l'anhydride acétique (2 ml) et on agite 9 h à 55°. On filtre le zinc après avoir laissé refroidir et on verse dans de l'eau glacée (200 ml) et on extrait de la façon habituelle. On obtient l'acétamido 2α-diméthyl-4,4 (5α) cholestanone-3 identique au produit obtenu antérieurement.

F = 79-81 °C; $[\alpha]_{\text{D}} = +95^{\circ}$ ($c = 0,27$).

Analyse $\text{C}_{31}\text{H}_{53}\text{O}_2\text{N}$: Calc. %: C 78,92 H 11,32 N 2,96
Tr. : 78,56 11,53 2,69.

IR: bandes à

DC ($c = 0,42$): 0 (320); + 3,40 (285-290) maximum ($\Gamma = 36$) 0 (260); dans l'acide acétique ($c = 0,17$) 0 (320); + 3,30 (284-286) maximum ($\Gamma = 40$); 0 (260); 24 h après l'addition de HBr (1 goutte): 0 (360); - 0,11 α (336-344) minimum ($\Gamma = 38$); + 0,46 (284-288) maximum ($\Gamma/2 = 30$); 0 (280).

Imino-2; 3β diméthyl-4,4 (5α) cholestane 18a.

A une solution de diméthyl-4,4 (5α) cholestène-2 **17** (10 g) dans l'éther anhydre (68 ml) on ajoute de l'isocyanate d'argent fraîchement préparé (12,2 g). La suspension est refroidie dans un mélange glace-sel. Quand la température atteint -10° , on ajoute à la solution de l'iode solide (6,84 g) en agitant. On laisse sous agitation durant 2 h à -15°C , puis 6 h à température ambiante. La réaction est terminée quand ce précipité prend une teinte jaune canari. La solution étherée est évaporée à froid, et on obtient un produit brut (10 g).

IR: 2 250.

Ce produit brut est dissous dans un mélange éther-méthanol 1 : 1 (300 ml) et chauffé à reflux durant 4 h. L'évaporation à sec donne une huile jaune que l'on chromatographie sur silice (400 g).

L'éther de pétrole élue Poléfine **17**, qui n'a pas réagi, (7 g). L'élution avec le mélange éther - éther de pétrole - éther (5-85) élue le méthoxycarbonylamino-2β iodo-3α diméthyl-4,4 (5α) cholestane, F = 157-158 °C, présentant en IR des bandes à 3 430, 1 735 et 1 230.

Cet iodo-carbamate (1,8 g) est dissous dans de l'éthanol (40 ml) contenant de l'eau (4 ml) et de l'hydroxyde de potassium (4 g). La solution est chauffée à reflux durant 2 h. L'isolement de la

façon habituelle donne sous forme d'huile qui se solidifie lentement l'aziridine **18a** (1 g).

F = 65 °C.

IR: 3 300, 1 418, 795, 730.

Acétamido-3β diméthyl-4,4 (5α) cholestanone-2 **19**.

On chauffe une solution de l'aziridine **18a** (0,9 g) dans l'acide acétique (10 ml) au bain-marie durant 10 mn, puis on ajoute l'anhydride acétique (2 ml) et 6 gouttes de pyridine et on chauffe encore 5 mn. On verse la solution refroidie dans un mélange eau-glace et extrait de la façon habituelle. On recristallise l'huile incolore obtenue dans l'hexane normal. On obtient l'acétamido-3β acétoxy-2α diméthyl-4,4 (5α) cholestane présentant en IR des bandes à 3 450, 1 730, 1 690, 1 520, 1 240 et 1 040, 1 025 et 960.

On chauffe à reflux pendant 2 h une solution du diacétate précédent (200 mg) dans un mélange de méthanol (30 ml) et d'eau (2 ml), contenant de l'hydroxyde de potassium (2,3 g). La solution est filtrée à chaud. On recueille d'abord 90 mg, puis, par concentration, les eaux-mères, encore 60 mg de l'acétamido-alcool correspondant, présentant en IR des bandes à 3 300, 3 080, 1 650, 1 550, 1 040.

L'oxydation selon JONES (34) de l'acétamido alcool précédent donne quantitativement l'acétamido-3β diméthyl-4,4 cholestanone-2 **19**.

Analyse $C_{31}H_{55}O_2N$: Calc. %: C 78,92 H 11,32 N 2,96
Tr. : 78,56 11,53 2,69.

$[\alpha]_D = 9,8^\circ$ ($c = 0,15$).

IR: 3 410, 1 718, 1 675 et 1 375.

DC: 0 (350); + 0,73 (314) maximum ($\Gamma = 22$); 0 (304); -3,80 (280-282) minimum ($\Gamma = 30$); -0,19 (252) fin de courbe.

Désamination de l'amino-cétone **15a**.

1) Désamination nitrée protique.

On ajoute le chlorhydrate d'aminocétone **15a** (465 mg) à un mélange éther (5 ml) eau (5 ml) nitrite de sodium (1 g), puis goutte à goutte une solution d'acide sulfurique 0,2 N (3 ml). La phase étherée se colore rapidement en jaune orangé. Après 5 mn on alcalinise par une solution saturée de bicarbonate de sodium, et on traite de la manière habituelle. On sépare phase aqueuse et phase étherée. L'huile obtenue par évaporation de la phase étherée est fractionnée par CCM. On sépare ainsi la diazocétone **4 H** (40 mg) qui est recristallisée à froid dans le mélange éther-éthanol-eau et est identifiée par son point de fusion, F = 123-124° et son point de fusion de mélange F = 123-124°. Les produits restant (40 mg) non identifiés ne sont ni la cétone **7 H**, ni la cétone **8a**. Leur polarité donnerait à penser que l'on est en présence d'hydroxycétones.

La solution aqueuse est acidifiée par une solution d'acide chlorhydrique 2 N et extraite au chlorure de méthylène. L'huile obtenue est recristallisée dans un mélange éther-acétone et donne le diméthyl-4,4 carboxy-2α A nor (5α) cholestane **9a** (320 mg, 75 %), identifié par son point de fusion, F = 175,5-177 °C, son point de fusion de mélange, F = 175-176,5 °C et son ester méthylique **9b**, F = 88-90°.

b) Désamination aprotique.

A une solution de chlorhydrate d'aminocétone **15a** (465 mg) dans le benzène anhydre (10 ml), on ajoute successivement une

solution d'acide paratoluènesulfonique (200 mg) dans le benzène anhydre (10 ml) et, goutte à goutte, du nitrate de butyle (3,5 ml). La réaction est terminée après 4 h. L'extraction de la manière habituelle donne une huile (410 mg) qui, recristallisée deux fois dans le mélange éther-acétone, donne le carboxy 2α-diméthyl-4,4 A-nor (5α) cholestane **9a** (390 mg), identifiée par son point de fusion, F = 175,5-177 °C, son point de fusion de mélange, F = 176-177°, et son spectre IR. Les eaux-mères contiennent des produits non identifiés (60 mg), mais différents de la diazocétone **4 H**, de la cétone **7 H** et de la cétone **8a**.

BIBLIOGRAPHIE.

- (1) M. AVARO et J. LEVISALLES, *Bull. Soc. chim.*, 1969, p. 3166.
- (2) J. L. BETON, T. G. HALSALL, E. R. H. JONES et P. C. PHILLIPS, *J. chem. Soc.*, 1957, p. 753.
- (3) M. O. FORSTER, *J. chem. Soc.*, 1915, **107**, 260.
- (4) A. LABLACHE-COMBIER, J. LEVISALLES, J. P. PETE et H. RUDLER, *Bull. Soc. chim.*, 1963, p. 1689.
- (5) H. MUHLE et C. TAMM, *Helv. chim. Acta*, 1963, **46**, 268.
- (6) M. P. CAVA, P. M. WEINTRAUB et E. J. GLAMKOWSKI, *J. org. chem.*, 1966, **31**, 2015.
- (7) J. KOSSANYI, *Bull. Soc. chim.*, 1965, p. 705.
- (8) D. H. WILLIAMS, J. M. WILSON, H. BUDZIKIEWICS et C. DJERASSI, *J. amer. chem. Soc.*, 1963, **85**, 2091.
- (9) F. J. SCHMITZ et W. S. JOHNSON, *Tetrahedron Letters*, 1962, p. 647.
- (10) L. CLAISEN et O. MANASSE, *Liebigs Ann.*, 1893, **274**, 90.
- (11) G. DREFAHL et D. MARTIN, *Ber.*, 1960, **93**, 2497.
- (12) A. HASSNER et C. HEATHCOCK, *Tetrahedron*, 1964, **20**, 1037.
- (13) A. HASSNER et C. HEATHCOCK, *J. org. chem.*, 1965, **30**, 1748.
- (14) W. JUGELT et L. BERSECK, *Z. Chem.*, 1966, **6**, 420.
- (15) W. JUGELT et D. SCHMIDT, *Tetrahedron Letters*, 1967, p. 985; 1968, p. 2259 et 2265.
- (16) W. JUGELT et D. SCHMIDT, *Tetrahedron*, 1968, **24**, 59.
- (17) J. B. F. N. ENGBERTS, N. F. BOSCH et B. ZWANENBURG, *Rec. Trav. chim.*, 1966, **85**, 1068.
- (18) H. DAHN, H. GOLD, M. BALLENEGGER, J. LENOIR, G. DIDERICH et R. MALHERBE, *Helv. chim. Acta*, 1968, **51**, 2065.
- (19) H. DAHN et H. GOLD, *Helv. chim. Acta*, 1963, **46**, 983.
- (20) B. ZWANENBURG et J. B. F. N. ENGBERTS, *Rec. Trav. chim.*, 1965, **84**, 165.
- (21) L. L. LEVESON et C. W. THOMAS, *J. chem. Soc. (B)*, 1967, p. 680.
- (22) S. AZIZ et J. G. TILLET, *J. chem. Soc. (B)*, 1968, p. 1302.
- (23) M. AVARO, J. LEVISALLES et J. M. SOMMER, *Chem. Comm.*, 1968, p. 410.
- (24) H. E. BAUMGARTEN et C. H. ANDERSON, *J. amer. chem. Soc.*, 1961, **83**, 399.
- (25) O. E. EDWARDS et M. LESAGE, *Canad. J. Chem.*, 1964, **41**, 1592.
- (26) M. HANACK et J. DOLDE, *Tetrahedron Letters*, 1966, p. 321.
- (27) P. YATES et R. J. CRAWFORD, *J. amer. chem. Soc.*, 1966, **88**, 1561.
- (28) J. LEVISALLES et J. F. MOUCHARD, en préparation.
- (29) J. LEVISALLES et M. RUDLER-CHAUVIN, en préparation.
- (30) E. SCHMITZ, A. STARK et C. HORIG, *Ber.*, 1965, **98**, 2509.
- (31) E. SCHMITZ et C. HORIG, *Ber.*, 1967, **100**, 2101.
- (32) D. J. CRAM, *Fundamentals of Carbanion chemistry*, Academic Press, New York, 1965, p. 130 et 159.
- (33) R. P. HOLYSZ, *J. amer. chem. Soc.*, 1953, **75**, 4432.
- (34) A. ABAD, M. ALLARD et J. LEVISALLES, *Bull. Soc. Chim.*, 1969, p. 1236.

IMPRIMERIE DURAND, 28-LUISANT, FRANCE (1969)
Directeur : Conseil d'Administration de la S.C.F. Autorisation S 7.

N° 546. — Stéréochimie.

XXVIII (*). — Réactions acidocatalysées de diazocétones.

III. — Diazo-2 diméthyl-4,4 cholestène-5 one,

par Michel AVARO (**) et Jacques LEVISALLES.

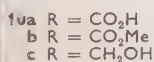
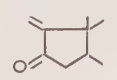
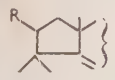
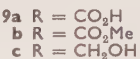
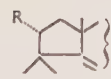
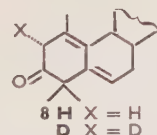
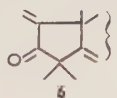
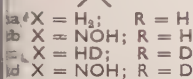
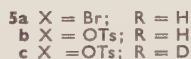
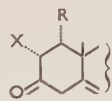
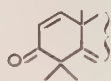
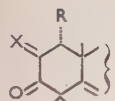
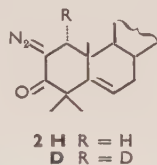
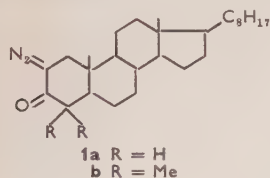
(Laboratoire de chimie organique (***), Faculté des Sciences, 1, rue Grandville, 54-Nancy.)

(Manuscrit reçu le 6.3.69.)

Par traitement acide, la diazo-2 diméthyl-4,4, cholestène-5 one-3 **2H** fournit les produits d'élimination **4**, de substitution **5**, de contraction de cycles **6**, de fragmentation **7** et de double migration **8**. La diénone **8** peut être transformée en diénone **15**, qui se forme également par réarrangement de la diénone **4** sous l'action du trifluorure de bore. Ces produits se forment principalement par une protonation de la diazocétone **2H** sur la face α .

Dans les mémoires antérieurs de la série (1, 2) avaient été étudiées les réactions catalysées des diazocétones **1a** et **1b**. La présence d'une liaison double C-5; C-6 dans la diazocétone **2** modifie assez considérablement le cours de la réaction.

La diazocétone **2H** avait déjà été préparée par CAVA et WEINTRAUB (3) à partir de la cétone **3a** par nitrosation en oximinicétone **3b** et traitement à la chloramine selon FORSTER (4). Elle a été préparée de cette façon dans le présent travail.



11

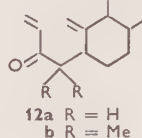


TABLEAU I

Rendements en produits lors des réactions acidocatalysées de la diazocétone **2**.

Conditions	T °C	4	5	6	7	8
ArSO ₃ H, C ₆ H ₆ ...	20	40 %	5 %	1 %	8 %	40 %
HBr, Et ₂ O	0	35-40 %	50-55 %			

Identification des produits.

Les rendements en produits résultant des réactions acidocatalysées de la diazocétone **2H** sont rassemblés dans le tableau I. On notera l'absence de l'acide **9a**, dont les analogues en série saturée (**1**) et en série non méthylée saturée (**2**, **5**) avaient été détectés lors des réactions des diazocétones **1a** et **1b**. L'absence de **9a** a été vérifiée par la synthèse suivante : la photolyse de la diazocétone **2H** en présence d'eau donne l'acide **10a** dont l'ester **10b** peut être saponifié en acide **9a**. L'ester **9b** et les alcools **9c** et **10c** sont également décrits dans la partie expérimentale. Les produits **4** (**6**) et **5a** (**6**, **7**) étaient déjà connus. La structure du produit **5b** résulte de ses propriétés spectroscopiques (tableau II) et de sa transformation en diénone **4** sous l'action du chlorure de lithium dans le diméthylformamide (**8**). La diénone **6** n'a pu être étudiée de façon approfondie en raison des faibles quantités disponibles. Néanmoins, ses propriétés spectroscopiques (tableau II) sont en excellent accord avec celles de son analogue **11** (**1**), qui avaient été bien caractérisés dans les produits de réaction de la diazocétone **1a**.

La triénone **7H** a également des propriétés spectroscopiques (tableau II) en excellent accord avec celle des analogues **12a** (**1**) et **12b** (**2**), déjà obtenues lors des réactions des diazocétones **1a** et **1b**. On notera l'absence de bande vers 1715 cm⁻¹, déjà remarquée (**2**) pour la diénone **12b**, et qui est due au fait que l'isomère de conformation *transoïde* est déstabilisé pour des raisons stériques.

L'identification de la diénone **8H** est plus difficile, puisqu'il s'agit là d'un produit qui n'avait pas été obtenu dans les séries antérieures. Ses propriétés spectroscopiques (tableau II) font apparaître un carbonyle saturé (IR), un système diénique *transoïde* (UV), portant un seul proton éthylénique (RMN) et un groupement méthyle (RMN), et un groupement —CH₂—CO (IR) à champ particulièrement bas (RMN) : l'ensemble de ces données est en accord

(*) Stéréochimie XXXIV. Réf. (2).

(**) Ce travail fait partie de la thèse de doctorat ès sciences physiques de M. AVARO (Nancy, 1968, n° 68 284).

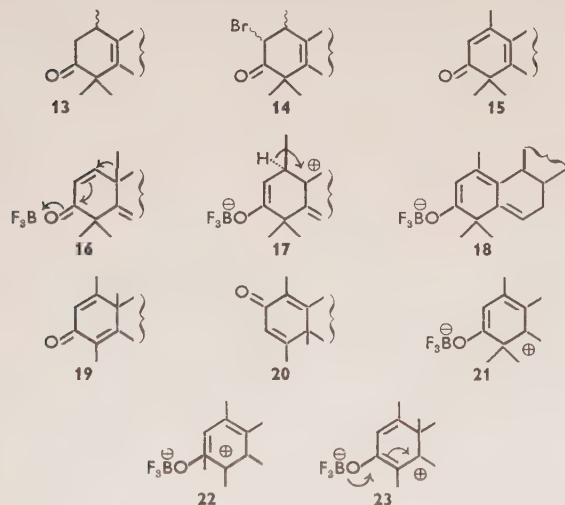
(***) Equipe de recherche associée au CNRS.

TABLEAU II

Caractéristiques spectroscopiques des cétones (*).

Formules	IR (cm ⁻¹)	UV (nm)	RMN
4	3 040 1 685 1 620	221 (9800) 203 (11500)	Système AB à 5,80 et 6,80 ($J = 10$)
5 a	1 715		1 H à 4,80 (d. de d.; $J_1 = 12,5$; $J_2 = 7,5$)
5 b	1 740		d. de d. à 5,10 ($J_1 = 6$; $J_2 = 8$) d. à 5,20 ($J = 6$)
5 c	1 600, 1 180, 1 170		
6	2 140 3 095, 3 020	228 (8000)	Système ABC vers 5,70 Système AB vers 4,75 ($J = 2$) Système AB à 5,50 et 6,40 ($J = 11$) Système AB vers 4,55 ($J = 2$)
7 H	1 750, 1 680, 1 630, 890 3 100, 3 050, 1 700	219 (36000)	3 H à 2,21 (d. $J = 2$) 2 H à 3,30 1 H à 5,68 1 H à 3,30 3 H à 0,88 (d. $J = 5$) 3 H à 2,16 3 H à 1,83 3 H à 2,00 1 H à 6,00
7 D	1 615, 1 400, 890 2 240		
8 H	3 040, 1 720 1 640, 1 425	258 (10000) 247 (16400) 238 (16400)	
8 D	3 040, 2 160, 1 720, 1 640		
13	1 715		
15	1 665, 1 635, 1 550	323 (2800)	
19	1 665, 1 631, 1 620	249 (10000)	

(*) Spectres UV dans l'éthanol sauf pour **4** (cyclohexane); spectres IR et de RMN dans CCl₄. Déplacements chimiques en milliohmies par rapport au TMS. d. : doublet; J en Hz.



avec la structure **8H** qui a pu être prouvée de façon suivante.

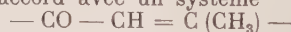
L'hydrogénation catalytique de la diénone **8H** donne un dérivé dihydrogéné **13** dont les propriétés spectroscopiques (tableau II) sont en accord avec la structure proposée. La cétone **13** n'est pas isomérisée en milieu alcalin, mais se laisse transformer par le tribromure de phényltriméthylammonium (9) en bromocétone **14**, dont la déshydrobromation par le chlorure de lithium dans le diméthylformamide (8) donne la diénone homoannulaire **15**, dont les propriétés spectroscopiques s'accordent avec la structure proposée.

Cette structure est d'ailleurs prouvée par le réarrangement catalysé par le trifluorure de bore, de la diénone **4**, qui fournit la diénone **15**. La migration de méthyle représentée sur la formule **16** est particulièrement facile, puisque le carbocation résultant **17** est allylique. La déprotonation

de **17** conduit au complexe triénolique **18**, dont la reprotonation donne la diénone **15**.

À côté de la diénone **15**, on a isolé un mélange de deux hydrocarbures aromatiques, un mélange de deux phénols et une autre diénone. On n'a pas cherché à établir les structures des hydrocarbures, ni celles des phénols, qui seraient certainement difficiles à prouver, en raison du nombre des structures possibles (quatre dans chaque cas) et du peu de renseignements qu'apportent les méthodes physiques.

Pour la seconde diénone, la position en RMN du signal (tableau II) correspondant au proton sur double liaison est plutôt en accord avec un système



qu'avec le système $-\text{CO}-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-$. Des deux structures convenables **19** et **20**, la première paraît préférable, car la séquence **18** → **21** → **22** → **23** → **19** explique simplement la formation de **19**, alors que la formation de **20** exige deux étapes supplémentaires.

Produits deutériés; discussion des résultats.

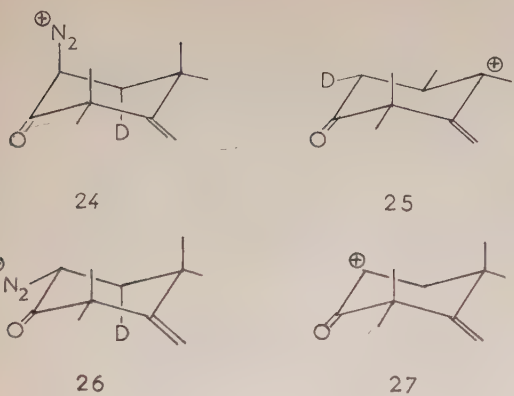
Afin de mieux comprendre la réaction, la diazocétone **2D** a été préparée par la séquence **4** → **3c** → **3d** → **2D**. Traitée par l'acide *p*-toluène sulfonique dans le benzène, la cétone **2D** fournit la diénone **4**, la cétone **5c**, la triénone **7D** et la diénone **8D**.

Si on laisse de côté la triénone **7D**, les autres produits s'expliquent aisément par l'intermédiaire de l'ion diazonium **24**, dont la formation résulte d'une protonation par la face α , moins encombrée:

L'élimination *anti* simple donne la diénone **4** sans deutérium;

La substitution S_N2 donne la cétone **5c**;

La migration d'hydrure, probablement synchrone (*vide infra*) avec la migration du méthyle angulaire, donne le carbocation allylique **25** et conduit par perte de proton à la diénone **8D**.



La formation de la triénone **7D** peut provenir de l'ion diazonium **26**, résultant d'une protonation par la face β . Dans ce cas, la fragmentation conduit aussi à un carbocation allylique très stable, et l'on peut comprendre qu'une telle fragmentation soit préférée à la contraction du cycle, qui conduirait à l'acide **9a** [comme c'était le cas dans la série saturée (2)]. On notera cependant que cette fragmentation reste mineure (8 %) vis-à-vis de ce qu'elle est en série saturée (25 %) (2) et que les deux processus principaux (cf. tableau I) sont ici l'élimination pure et simple donnant **4** et la double migration probablement synchrone d'hydrure et de méthyle, donnant **8**. Cette double migration, qui est l'aspect marquant de la réaction dans cette série, tire certainement une partie de son élan du caractère de la formation du carbocation allylique **25**, mais la stéréospécificité paraît bien indiquer que c'est sur l'ion diazonium **24** que se fait la migration, plutôt que sur un ion carbonium plus ou moins solvato comme **27**. Si **27** intervenait, on attendrait une proportion plus importante de la fragmentation [comme c'est peut-être le cas dans la série saturée (2)].

Comme c'était le cas en série saturée non méthylée (**1**), la cétone **6** provient vraisemblablement de la protonation de la diazocétone **2** sur l'oxygène.

En conclusion, la présence d'une double liaison dans la diazocétone **2** ne modifie pas sensiblement la stéréochimie de la protonation, mais altère assez considérablement l'évolution des ions diazonium produits, en favorisant les migrations et en défavorisant les fragmentations.

Les auteurs remercient le CNRS pour une allocation de recherche à l'un d'entre eux (M.A.), M. B. REIBEL pour la préparation de produits de départ, M^{lle} A. M. HENRY, Mme M. LINSCHIED et M. B. STRICHER (Strasbourg), M. P. GRANGER et D. CANET (Nancy) pour leur collaboration aux mesures spectroscopiques.

PARTIE EXPÉRIMENTALE.

Les indications générales sur la méthode usuelle d'isolement et la présentation des caractéristiques physiques sont données dans la référence (10). Les microanalyses ont été effectuées par le Service Central de Microanalyse du CNRS.

Oximino-2 diméthyl-4,4 cholestène-5 one-3 **3b**.

Elle est préparée selon CAVA et WEINTRAUB (3) et est recristallisée dans le mélange eau-éthanol.

F = 216-218 °C; $[\alpha]_D = +67^\circ$ ($c = 0,34$).

[Litt. (3) : F = 216-218 °C].

IR: 3 690, 3 300, 3 020, 1 718 et 1 480.

UV (éthanol): $\lambda_{\max} = 236$ ($\epsilon = 7 800$).

DC ($c = 0,17$): 0 (390); + 1,0 (328-334) maximum ($\Gamma = 55$); 0 (290).

RMN: 1H à 3,16; 1 H à 3,48.

Acétate **3c**.

A une solution de l'oximinocétone **3b** (250 mg) dans de la pyridine (3,5 ml), on ajoute de l'anhydride acétique (3 ml). On abandonne le mélange durant 24 h et on extrait de la manière habituelle. On obtient l'acétate **3c** (200 mg) que l'on recristallise dans le méthanol.

F = 139-140 °C; $[\alpha]_D = +86^\circ$ ($c = 0,37$).

Analyse $C_{31}H_{49}O_3N$: Calc. %: C 76,97 H 10,21
Tr. : 76,95 10,43.

IR: 3 020, 1 790, 1 727, 1 605.

UV: $\lambda_{\max} = 218$ ($\epsilon = 9 500$).

DC ($c = 0,14$): 0 (400); + 0,98 (328-334); maximum ($\Gamma = 52$); 0 (280).

RMN: 3 H à 2,30 (singulet).

Oxime.

Une solution de l'oximinocétone **3b** (220 mg) dans de la pyridine (5 ml) est traitée par du chlorhydrate d'hydroxylamine (200 mg) à température ordinaire durant 24 h. On verse le mélange réactionnel dans de l'eau et on traite de la manière habituelle en lavant largement à l'eau. Le produit rose obtenu par évaporation du solvant est recristallisé à froid dans le méthanol.

F = 213-215 °C.

[Litt. (3) : F = 212-215 °C].

IR: 3 378, 945 et 914.

Diazo-2 diméthyl-4,4 cholestène-5 one-3 **2**.

A une solution de l'oximinocétone **3b** (10,0 g) dans le minimum de tétrahydrofurane, on ajoute un mélange d'hydroxyde de sodium 4 N (125 ml) et d'ammoniaque concentrée (40 ml); on porte le tout à 10 °C et on ajoute lentement de l'eau de javel commerciale (100 ml) durant 1 h en agitant vigoureusement. Le mélange réactionnel est dilué dans de l'eau (200 ml) et on obtient de la diazocétone **2** (8,7 g). Après séchage à l'air, on purifie la diazocétone par CCM, ce qui fournit des cristaux jaunes (7,8 g).

L'échantillon analytique est recristallisé dans le mélange éther-éthanol à froid.

F = 129-130 °C; $[\alpha]_D = +58^\circ$ ($c = 0,45$).

[Litt. (3) : F = 129-130 °C].

Analyse $C_{29}H_{46}ON_2$: Calc. %: C 79,40 H 10,57 N 6,39
Tr. : 79,60 10,71 6,42.

IR: bandes à 2 062, 1 655, 1 630, 1 380, 1 238.

UV: $\lambda_{\max} = 290$ ($\epsilon = 7 000$).

RMN: 2 H à 2,53 (singulet).

DC ($c = 0,19$): 0 (405); - 0,30 (346-362) minimum ($\Gamma = 50$); 0 (330).

Didéutério-1 α , 2 α diméthyl-4,4 cholestène-5 one-3 **3c**.

La deutérioration de la cétone **4** dans le cyclohexane (100 ml) en présence de palladium sur charbon (500 mg) est terminée en 1 h. La filtration du catalyseur et l'évaporation du solvant donnent la cétone **3c** sous forme d'une huile recristallisée dans l'éthanol.

IR: 2 130.

Oximino-2 deutério-1 α diméthyl-4,4 (5 α) cholestène-5 one-3 **3d**.

La nitrosation de **3c** est conduite de la même façon que pour l'oximinocétone **3a** et donne **3d**.

IR: 2 120.

Deutério-1 α diazo-2 diméthyl-4,4 cholestène-5 one-3 **2D**.

La réaction est analogue à celle effectuée sur l'oximinocétone **3b**.

Réarrangement de **2** par l'acide paratoluènesulfonique.

A une solution de la diazocétone **2** (439 mg) dans le benzène anhydre (10 ml), on ajoute peu à peu une suspension d'acide paratoluènesulfonique (100 mg) dans le benzène anhydre (20 ml).

Après dégagement de l'azote, on extrait de la manière habituelle en prenant soin de séparer phase acide et phase neutre. La chromatographie sur colonne de silice de l'huile jaune obtenue donne :

- la séco-1 (10) cholestatriène-1,5,10 (19) one-3 **7 H** (32 mg),
- la triméthyl-1,4,4 19-nor cholestadiène-1 (10) 5 one-3 **8 H** (168 mg),
- le méthylène-1 diméthyl-3,3 A-nor cholestène-5 one-2 **6** (4 mg),
- le paratoluènesulfonyl-2α diméthyl-4,4 cholestène-5 one-3 **5b** (29 mg),
- le diméthyl-4,4 cholestadiène-1,5 one-3 **4** (160 mg).

Réarrangement de **2** par l'acide bromhydrique.

La diazocétone **2 H** (439 mg) est décomposée dans de l'éther (50 ml) par agitation avec de l'acide bromhydrique aqueux concentré (1 ml). Après la fin du dégagement d'azote, on lave le produit brut avec du bicarbonate de sodium et on extrait de la manière habituelle. La chromatographie sur colonne de silice de l'huile jaune obtenue donne :

- la bromo-2α diméthyl-4,4 cholestène-5 one-3 **5a** (270 mg);
- la diméthyl-4,4 cholestadiène-1,5 one-3 **4** (164 mg).

Diméthyl-4,4 cholestadiène-1,5 one-3 **4**.

L'huile jaune de réarrangement de la diazocétone **4** par l'acide paratoluènesulfonique donne, par chromatographie sur silice et élution avec le mélange éther de pétrole-éther 98-2, la cétone **4** qui est recristallisée dans l'acétone.

F = 75-78 °C; $[\alpha]_D = +53^\circ$ ($c = 0,43$).

[Litt. (6) : F = 75-78 °C; $[\alpha]_D = +50^\circ$].

DC ($c = 0,14$) : 0 (384); + 2,09 (350-352) maxi ($\Gamma/2 = 14$) + 2,07 (346); + 2,24 (388-340) maximum ($\Gamma/2 = 20$); 0 (296) fin de courbe.

Bromo-2α diméthyl-4,4 cholestène-5 one-3 **5a**.

La chromatographie sur colonne de silice du brut de réarrangement de la diazocétone **2 H** par HBr donne, par élution avec le mélange éther-éther de pétrole (5-95), la bromocétone **5a** qui est recristallisée dans le mélange éther-acétone et est caractérisée par son point de fusion, F = 137-138 °C et son point de fusion de mélange, F = 136-137 °C.

Paratoluènesulfonyl-2α diméthyl-4,4 cholestène-5 one-3 **5b**.

La chromatographie du produit brut de réarrangement de la diazocétone **2** donne, par élution avec le mélange éther de pétrole-éther 92-8, la cétone **5b** que l'on recristallise dans l'éthanol.

F = 123-124 °C; $[\alpha]_D = +27,6^\circ$ ($c = 0,36$).

Analyse $C_{36}H_{54}O_4S$: Calc. % : C 74,19 H 9,34
Tr. : 73,99 9,56.

RMN : 3 H à 2,43 (singulet); 4 H aromatiques centrés à 7,6.

DC ($c = 0,10$) : 0 (324); + 2,03 (288-292) ($\Gamma = 40$); + 1,01 (270) fin de courbe.

La cétone **5b** (200 mg) est chauffée 24 h à reflux dans le diméthylformamide (20 ml) en présence de chlorure de lithium anhydre (200 mg). L'extraction de la façon habituelle donne la cétone **4**.

p-Toluènesulfonyl-2α deutério-1α diméthyl-4,4 cholestène-5 one-3 **6c**.

La séparation est identique à celle de **6b**.

Méthylène-1 diméthyl-3,3 A-nor cholestène-5 one-2 **6**.

La chromatographie du produit brut de réarrangement de la diazocétone **2** donne, par élution avec le mélange éther de pétrole-éther 99-1 la cétone **6** que l'on recristallise dans l'éthanol.

F = 114-116 °C.

Analyse $C_{28}H_{46}O$: Calc. % : C 84,81 H 11,29
Tr. : 84,74 11,25.

Diméthyl-4,4 seco-1 (10) cholestatriène-1,5,10 (19) one-3 **7 H**.

La chromatographie du produit brut de réarrangement de la diazocétone **2 H** donne, par élution avec le mélange éther de pétrole-éther 99-1, la cétone **7 H** que l'on recristallise dans l'éthanol.

F = 83-85 °C; $[\alpha]_D = +14,7^\circ$ ($c = 0,40$).

Analyse $C_{29}H_{46}O$: Calc. % : C 84,81 H 11,29
Tr. : 84,02 11,25.

DC ($c = 0,13$) : 0 (400); + 0,25 (330-354) méplat; + 0,69 (296-303) maximum ($\Gamma/2 = 16$); + 0,35 (284) fin de courbe.

Deutério-1 diméthyl-4,4 seco-1 (10) cholestatriène-1,5 10 (19) one-3 **7 D**.

La séparation est identique à celle de **7 H**.

Triméthyl-1,4,4 19-nor cholestadiène-1 (10) 5-one-3 **8 H**.

L'élution par le mélange éther de pétrole-éther 98-2 dans la chromatographie de l'huile jaune obtenue par réarrangement de **2 H** donne la cétone **8 H** que l'on recristallise dans l'éthanol. F = 129-131 °C; $[\alpha]_D = +200^\circ$ ($c = 0,43$).

Analyse $C_{29}H_{46}O$: Calc. % : C 84,81 H 11,29
Tr. : 84,87 11,40.

DC ($c = 0,11$) : 0 (332); + 0,88 (300) maximum ($\Gamma = 48$) + 0,44 (284) fin de courbe.

Deutério-2α triméthyl-1,4,4 19-nor cholestadiène-1 (10), 5 one-3 **8 D**.

IR : 2 160.

Triméthyl-1,4,4 19-nor cholestène-5 (10) one-3 **13**.

La cétone **8 H** (414 mg) est dissoute dans de l'acétate d'éthyle (10 ml) et hydrogénée en présence de palladium sur charbon (10 mg). L'évaporation du solvant, après filtration du catalyseur, donne la cétone **13**, que l'on recristallise dans l'éthanol.

F = 84-85 °C; $[\alpha]_D = +149^\circ$ ($c = 0,28$).

Analyse $C_{29}H_{48}O$: Calc. % : C 84,40 H 11,72
Tr. : 84,45 11,93.

Bromo-2 triméthyl-1,4,4 19-nor cholestène-5 (10) one-3 **14**.

A une solution de cétone **13** (413 mg) dans le tétrahydrofurane anhydre (5 ml), on ajoute du tribromure de phényltriméthylammonium (390 mg). La solution se décolore peu à peu pendant que précipite le bromure de phényltriméthylammonium. On traite par l'eau (100 ml) puis on extrait de la manière habituelle. Le produit brut est chromatographié sur gel de silice. Le mélange éther-éther de pétrole (3-97) élue la bromocétone **14** que l'on recristallise dans l'acétone.

F = 29-30 °C.

Analyse $C_{29}H_{47}OBr$: Calc. % : C 70,84 H 9,64
Tr. : 70,89 9,69.

IR : 1 720.

RMN : 3 H à 1,41 (doublet J = 5 Hz).

Triméthyl-1,4,4 19-nor cholestadiène-1,5 (10) one-3 **15**.

1) La bromocétone **14** (200 mg) est traitée à reflux dans le mélange chlorure de lithium anhydre (200 mg) diméthylformamide (20 ml). Après 24 h, on extrait de la manière habituelle. Par CCM on peut séparer la cétone **15** (110 mg), que l'on recristallise dans l'acétone.

F = 73-74 °C; $[\alpha]_D = +176^\circ$ ($c = 0,19$).

Analyse $C_{29}H_{46}O$: Calc. % : C 84,81 H 11,29
Tr. : 84,57 11,05.

DC ($c = 0,12$): 0 (400); + 1,00 (366-370) (maximum) ($\Gamma = 40$); 0 (340).

2) A une solution de diénone **4** (3 g) dans le benzène anhydre (50 ml), on ajoute 30 ml d'éthérate de trifluorure de bore redistillé. Après un reflux de 24 h, on verse le mélange réactionnel dans de la glace. L'extraction se fait ensuite de la manière habituelle. On obtient, après évaporation du solvant, une huile jaune (2,9 g) que l'on chromatographie sur colonne de silice (200 g).

L'éther de pétrole élue un mélange de 2 carbures aromatiques non séparés (300 mg, 10 %).

RMN: méthyles aromatiques vers 2,0 1 H à 6,60 ppm.

L'élution avec le mélange éther de pétrole-éther (95-5) élue deux phénols non séparés (700 mg); 25 %.

IR: 3 640.

RMN: méthyles aromatiques vers 2,0; 1 H à 4,5.

Le mélange éther de pétrole-éther (94-6) élue la cétone **15** (900 mg; 30 %), identifiée par son point de fusion, $F = 73-74$ °C, son point de fusion de mélange, $F = 73-74$ °C, et son spectre IR.

Le même mélange élue un mélange contenant la diénone **15** et une seconde diénone que l'on purifie par CCM répétée. On sépare ainsi la diméthyl-1,4 cholestadiène-1,4 one-3 **19**.

$F = 114-115$ °C.

Analyse $C_{29}H_{48}O$: Calc. %: C 84,81 H 11,29
Tr. : 84,25 11,22.

Carboxy-2 β diméthyl-3,3 A-nor cholestène-5 **11a**.

Une solution de la diazocétone **2** H (1 g) dans du tétrahydrofurane (150 ml) et dans l'eau (10 ml) est irradiée durant 4 h avec une lampe à mercure haute pression. Le solvant est ensuite évaporé à sec et l'huile obtenue est recristallisée deux fois dans un mélange éther-acétone pour donner l'acide **11a** (470 mg). $F = 194-196$ °C; $[\alpha]_D = -11,7^\circ$ ($c = 0,30$).

Analyse $C_{29}H_{48}O_2$: Calc. %: C 81,25 H 11,29
Tr. : 81,29 11,48.

IR: 1 750, 1 710.

Une solution d'acide **11c** (200 mg) dans du benzène anhydre (10 ml) est traitée par l'acide paratoluènesulfonique (100 mg). Après 24 h, on extrait de la manière habituelle. L'acide de départ **11c** cristallise quantitativement dans un mélange éther-acétone (190 mg) et est caractérisé par son point de fusion, $F = 194-196$ °C, son point de fusion de mélange, $F = 194-196$ °C, son spectre IR et son ester **11b**, $F = 109,5-110,5$ °C.

Ester méthylique **11b**.

L'estérification de l'acide **11a** par le diazométhane donne l'ester **11b** que l'on recristallise dans l'éthanol.

$F = 109,5-110,5$ °C; $[\alpha]_D = 9,3^\circ$ ($c = 0,30$).

Analyse $C_{30}H_{50}O_2$: Calc. %: C 81,39 H 11,28
Tr. : 81,54 11,19

IR: 1 735, 1 170.

RMN: 3 H à 3,66.

Carboxy-2 α diméthyl-3,3 A-nor (5 α) cholestène-5 **9a**.

L'ester **11b** est chauffé à reflux dans une solution contenant de l'hydroxyde de potassium (20 g), du benzène (20 ml) et du méthanol (80 ml).

Après 20 h de reflux, la solution est évaporée à sec; le résidu est versé dans l'eau (100 ml), lavé à l'éther puis acidifié avec une solution d'acide sulfurique 2 N. L'extraction se fait de manière habituelle et l'huile obtenue est recristallisée deux fois dans un mélange acétone-éther. On obtient l'acide **9a**.

$F = 204-205$ °C; $[\alpha]_D = 15,7^\circ$ ($c = 0,25$).

Analyse $C_{29}H_{48}O_2$: Calc. %: C 81,25 H 11,29
Tr. : 81,20 11,21.

IR: 1 750, 1 710.

Ester **9b**.

L'estérification de l'acide **9a** par le diazométhane donne l'ester **9b** que l'on recristallise dans l'éthanol.

$F = 104,5-106,5$ °C; $[\alpha]_D = 13,5^\circ$ ($c = 0,35$).

Analyse $C_{30}H_{50}O_2$: Calc. %: C 81,39 H 11,38
Tr. : 81,19 11,41.

Hydroxyméthyl-2 β diméthyl 3,3 A-nor cholestène-5 **11c**.

L'aluminohydrure de lithium (200 mg) réduit l'ester **11b** (350 mg) dans l'éther anhydre (20 ml). L'extraction de la façon habituelle donne l'alcool **11c** (325 mg) que l'on recristallise dans l'éthanol. $F = 108-110$ °C; $[\alpha]_D = -1,2^\circ$ ($c = 0,15$).

Analyse $C_{29}H_{50}O$: Calc. %: C 83,99 H 12,15
Tr. : 83,98 11,85.

IR: bande à 3 640.

RMN: 1 H à 3,68 double de doublet $J_1 = 7,5$; $J_2 = 5,5$.

Hydroxyméthyl-2 α diméthyl-3,3 A-nor cholestène-5 **9c**.

La réduction par l'aluminohydrure de lithium (200 mg) de l'ester **9b** (350 mg) dissous dans l'éther anhydre (20 ml) donne l'alcool **9c** (320 mg) que l'on recristallise dans l'éthanol. $F = 131-133$ °C; $[\alpha]_D = 15,7^\circ$ ($c = 0,27$).

Analyse $C_{29}H_{50}O$: Calc. %: C 83,99 H 12,15
Tr. : 83,81 12,07.

IR: bandes à 3 640.

BIBLIOGRAPHIE.

- (1) M. AVARO et J. LEVISALLES, *Bull. Soc. chim.*, 1969, p. 3177.
- (2) M. AVARO et J. LEVISALLES, *Mémoire précédent*.
- (3) M. P. CAVA et P. M. WEINTRAUB, *Steroids*, 1964, **2**, 41
- (4) M. O. FORSTER, *J. chem. Soc.*, 1915, **107**, 260.
- (5) M. P. CAVA, P. M. WEINTRAUB et E. J. GLAMKOVSKI, *J. org. Chem.*, 1966, **31**, 2015.
- (6) W. J. ADAMS, D. K. PATEL, V. PETROW, I. A. STUART-WEBB et B. STURGEON, *J. chem. Soc.*, 1965, p. 4490.
- (7) A. LABLACHE-COMBIER, B. LACOUME et J. LEVISALLES, *Bull. Soc. chim.*, 1965, p. 2595.
- (8) R. P. HOLYSZ, *J. amer. chem. Soc.*, 1953, **75**, 4432.
- (9) A. MARQUET et J. JACQUES, *Bull. Soc. chim.*, 1962, p. 90.
- (10) A. ABAD, M. ALLARD et J. LEVISALLES, *Bull. Soc. chim.*, 1969, p. 1236.

IMPRIMERIE DURAND, 28-LUISANT, FRANCE (1969)
Directeur : Conseil d'Administration de la S.C.F. Autorisation S 7.

